

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LEGALON SIL 350 mg liofilizado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial para perfusión contiene:

Principio activo: 598,5 mg de producto liofilizado contiene 528,5 mg de silibinina-C-2',3-dihidrogenosuccinato disódico, equivalente a 350 mg de silibinina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la intoxicación por Amanita phalloides.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Salvo expresa prescripción facultativa, la dosis recomendada es de 20 mg de silibinina por kg de peso corporal y día, repartida en 4 perfusiones i.v. de 2 horas de duración cada una, y con 4 horas de intervalo entre las mismas, controlando el balance de líquidos. En cada perfusión se administrarán, por tanto, 5 mg de silibinina por kg de peso corporal.

Así, para el tratamiento de un paciente de 70 kg de peso se necesitaría un vial (350 mg de silibinina) para cada perfusión.

Por otra parte, debe mantenerse un control estricto del equilibrio electrolítico y ácido-básico, así como del balance de líquidos de los pacientes.

De acuerdo con la dosis diaria recomendada de 20 mg de silibinina por kg de peso y la cantidad correspondiente de suero salino necesaria para su disolución, se administran hasta, aproximadamente, 0,36 mmol de sodio por kg de peso/día.

Las perfusiones con Legalon SIL deberán iniciarse tan pronto como sea posible después de la intoxicación, incluso sin esperar a que el diagnóstico de intoxicación por setas se haya confirmado.

Forma de administración

La administración de dicho preparado deberá realizarse por vía intravenosa. Para ello se disuelve el contenido del vial en 35 ml de la solución para perfusión que se va a administrar (solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%) y se añade la cantidad de solución reconstituida (1 ml = 10 mg

silibinina), necesaria, en función del peso del paciente, al resto del suero salino o glucosado. Administrar la perfusión durante 2 horas.

Transcurrido un intervalo de 4 horas se efectuará otra perfusión análoga a la anterior (2 horas de duración), de tal forma que en 24 horas se realicen 4 perfusiones. Esta pauta debe continuarse hasta la completa desaparición de los síntomas de la intoxicación.

Por otro lado, las medidas de desintoxicación extracorpóreas, como hemoperfusión o hemodiálisis, deben realizarse en los intervalos en los que no se está administrando la perfusión a fin de evitar en lo posible la eliminación de la silibinina del torrente sanguíneo.

Las perfusiones deben continuarse durante varios días hasta la completa desaparición de los síntomas debidos a la intoxicación.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Una vez reconstituida, la solución es estable dentro de las 6 horas siguientes si está a 30 °C y 24 horas si se encuentra a 2-8 °C.

Este medicamento contiene 34 mg de sodio por vial, equivalente a 1,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque no se han realizado ensayos clínicos específicos en mujeres embarazadas, los estudios llevados a cabo en animales de experimentación no han mostrado indicios de teratogenia tras la administración de Legalon Sil.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Muy raras ($< 1/10000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Sensación de calor (flush)*	Fiebre

Exploraciones complementarias						Bilirrubina en sangre elevada
-------------------------------	--	--	--	--	--	-------------------------------

* Durante la perfusión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:
<https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Hasta el momento no se han descrito síntomas debidos a sobredosis o intoxicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia hepática. Código ATC: A05BA

La silibinina, en forma de dihidrogenosuccinato, bloquea la captación de amatoxinas (principal toxina de la Amanita phalloides) por los hepatocitos, consiguiéndose así la interrupción de la circulación enterohepática de dicha toxina. Al mismo tiempo la silibinina estimula la síntesis proteica en la célula hepática, con lo que se aumenta, de forma inespecífica, la formación de todos los productos de síntesis celular.

De este modo se reduce la concentración intracelular real de la amatoxina y, por tanto, su toxicidad, sin influir en la eliminación biliar de la toxina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El fármaco se elimina de la sangre con rapidez; así, a las 3 horas de la perfusión, sólo se detecta una mínima cantidad del conjugado de silibinina-C-2',3-dihidrogenosuccinato disódico; tras la disolución del éster, quedan también más restos de silibinina.

La silibinina-C-2',3-dihidrogenosuccinato disódico se metaboliza y se elimina también con rapidez, por lo que el fármaco debe administrarse a intervalos máximos de 3-4 horas o en perfusión continua.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los ensayos realizados, la silibinina C-2',3-dihidrogenosuccinato disódico no ha mostrado prácticamente ningún indicio de toxicidad aguda, de forma que la DL₅₀ tras la inyección del compuesto en ratas y ratones de ambos sexos es superior a 1000 mg/kg.

La tolerabilidad local tras inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular es buena en ratas y conejos.

En los estudios de toxicidad subaguda llevados a cabo en perros Beagle machos y hembras a los que se les administraron dosis de hasta 150 mg/kg por perfusión durante un período superior a 4 semanas se comprobó que la tolerancia es buena, en general, a excepción de un ligero efecto depresor y pasajero de la circulación en el grupo que recibió la dosis más elevada.

En los ensayos realizados en ratas y conejos, no se observaron efectos teratogénicos ni letales para el embrión tras la administración de dosis de hasta 50 mg/kg. Con dosis más elevadas el embrión no fue viable por motivos de toxicidad materna.

Los ensayos "in vitro" en microorganismos (Test de Ames) y en células de mamíferos (Prueba del linfoma de ratón) no han mostrado indicios de mutagénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Inulina.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Una vez reconstituida, la solución es estable dentro de las 6 horas siguientes si está a 30 °C y 24 horas si se encuentra a 2-8 °C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener el envase perfectamente cerrado.
Conservar el envase en el embalaje exterior.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja con 4 viales para perfusión con 598,5 mg de producto liofilizado cada uno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

Instrucciones para la reconstitución:

- Se disuelve el contenido del vial con un mínimo de 35 ml de la solución de perfusión que se va a administrar (solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%).
- Se añade la cantidad de solución reconstituida (1 ml = 10 mg silibinina), necesaria, en función del peso del paciente, al resto del suero salino o glucosado.
- Una vez reconstituida, la solución debe administrarse dentro de las 4 horas siguientes, ya que su estabilidad es de 6 horas.
- La administración del preparado deberá realizarse por vía intravenosa en perfusión durante 2 horas.
- Transcurrido un intervalo de 4 horas, se efectuará otra perfusión análoga a la anterior (2 horas de duración), de tal forma que en 24 horas se realicen 4 perfusiones. Esta pauta debe continuarse hasta la completa desaparición de los síntomas de la intoxicación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda Pharma SL
C/ General Aranz, 86
28027 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59430

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: junio de 1997
Fecha de la última renovación: diciembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2023