

NUFIG[®] MET

Geolab Industria Farmacêutica S/A

Comprimido revestido

127,27mg + 100mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Nufig[®] Met

Silybum marianum (L.) Gaertn. + recemetionina

Nomenclatura botânica: *Silybum marianum* L.

Nome popular: Cardo Mariano

Família: *Asteraceae*

Parte da planta utilizada: Fruto sem pappus

Nomenclatura botânica completa: *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *Asteraceae*

FORMA FARMACEUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos de 127,27mg +100mg em embalagem com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

Extrato etil-acetato seco de frutos sem pappus de *Silybum marianum* (L.) Gaertn (20:40-1 – extrato nativo.....127,27 mg (*)
racemetionina.....100 mg

excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, polissorbato 80, carbonato de cálcio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, vermelho allura 129 laca de alumínio, água purificada e álcool etílico.

(*) 127,27 mg de extrato etil-acetato seco de frutos sem pappus de *Silybum marianum* (L.) Gaertn (20:40-1) padronizado em 55% de silimarina calculada em silibinina (silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibinina A e isosilibinina B), equivalente a 70mg de silimarina calculada em silibinina (silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibinina A e isosilibinina B)/comprimido revestido

1. INDICAÇÕES

Nufig[®] Met é indicado para auxiliar no tratamento dos distúrbios do fígado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Frezza et al., 1990 realizou um estudo clínico prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, com a participação de 220 pacientes com diagnóstico de doença hepática crônica. Os pacientes foram divididos em 2 (dois) grupo, sendo que o grupo tratamento recebeu 1600 mg de SAME (2 comprimidos de 400 mg de SAME 2 vezes ao dia, sendo administrado $\frac{1}{2}$ da dose pela manhã e $\frac{1}{2}$ à tarde), via oral e o grupo controle recebeu placebo, da mesma forma que o grupo tratamento (2 comprimidos de 400 mg de SAME 2 vezes ao dia, sendo administrado $\frac{1}{2}$ da dose pela manhã e $\frac{1}{2}$ a tarde). Ambos receberam o tratamento durante duas semanas. Os resultados do estudo clínico demonstraram que a utilização do SAME via oral quando comparado ao uso do placebo por via oral, é mais eficaz na melhora clínica e laboratorial das medidas de colestase intra-hepática dos pacientes. SAME também produziu uma melhora significativa dos sintomas subjetivos dos pacientes, como prurido, fadiga e sensação de mal-estar, sendo que no tratamento com placebo se mostrou inefetivo. A dose utilizada de SAME foi bem tolerada (**FREZZA et al., 1990**).

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, realizado com 123 pacientes com cirrose alcoólica, onde o grupo tratamento (n=62) utilizou 1200 mg de SAME/dia (1 comprimido de 400 mg 3 X/dia) e 61 pacientes receberam placebo, foi publicado por Mato et al., 1999. O tratamento foi realizado por 2 anos. Neste estudo, foi avaliado o uso do SAME em pacientes com cirrose alcoólica e que precisavam de transplante. O tratamento com SAME reduziu significativamente a mortalidade e os transplantes de fígado nos subgrupos dos pacientes com classificação de Child A e B. Esses resultados sugerem que os pacientes com cirrose alcoólica e disfunções hepáticas menos severas (classificação de Child A e B) são os melhores candidatos para o tratamento com SAME. O presente resultado também mostra que há efeito benéfico no tratamento com SAME se o mesmo for mantido por período superior a 1 ano. Depois de um ano de tratamento, a taxa de mortalidade e de transplante de fígado no grupo dos pacientes que foram tratados com SAME diminuiu marcadamente, quando comparado com o grupo de pacientes que recebeu placebo. SAME foi bem tolerado durante toda a duração do estudo e não foram repostados efeitos adversos (**MATO et al., 1999**).

Quarenta (40) pacientes que sofreram danos hepáticos por intoxicação com paracetamol, participaram de um estudo clínico, prospectivo, controlado e randomizado, publicado por Hamlyn et al., 1981. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos, sendo que 20 pacientes receberam cisteína intravenosa (grupo C), 13 pacientes, metionina (grupo M) via oral e 13 pacientes receberam terapia de suporte (grupo S: dextrose 10% intravenosa com vitaminas). Em relação aos testes de função hepática nos 3 grupos, houve uma diferença significativa a favor da dose tratamento com ativo para AST (aspartato aminotransferase), que apresentaram os seguintes valores: grupo suporte (S) 1046 U/l; Grupo cisteína (C) 96 U/l e Grupo metionina (M) 139U/l. Os pacientes que receberam cisteína e metionina apresentaram números significativamente menores de necrose de grau III (severa). Os picos de creatina foram menores nos pacientes

tratados com cisteína (113 umol/l +/-73) ou metionina (85 umol/l +/-15) quando comparados com a terapia de suporte (160 umol/l +/-170). Eventos adversos como vômitos, ocorreram em pacientes de todos os grupos, sendo necessária a inclusão de metoclopramida para tratamento deste efeito colateral. Em conclusão, com os dados obtidos, cisteína e metionina parecem ser igualmente efetivos em reduzir os efeitos da hepatotoxicidade na overdose causada pelo paracetamol (**HAMLIN et al., 1981**).

Um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 105 pacientes com hepatite aguda foram divididos em dois grupos, o grupo tratamento (n=55) recebeu 140 mg de silimarina 3 vezes ao dia e o grupo controle (n=50) recebeu placebo 3 vezes ao dia, ambos por 4 semanas. Nos pacientes que receberam silimarina houve uma significativa melhora nos números dos marcadores de excreção biliar, que estavam prejudicados, quando comparados ao placebo (p = 0,042). Estes indicadores são subjetivos, podem incluir: urina escura (p = 0,013), icterícia (p = 0,02) e icterícia escleral (p = 0,043). Houve uma redução da bilirrubina indireta entre aqueles atribuídos à silimarina (p=0,012), mas outras variáveis incluindo bilirrubina direta, ALT e AST não foram significativamente reduzidos. As mudanças gerais no número médio de sintomas dos efeitos sistêmicos da inflamação hepática não diferiram entre os dois grupos (p = 0,51), embora indicadores subjetivos mostraram que aqueles atribuídos à silimarina tiveram resolução mais rápida em fadiga (p = 0,06), mal-estar (p = 0,045) e anorexia (p = 0,061) oito semanas após a randomização. Nenhum evento adverso grave foi registrado e os efeitos colaterais foram semelhantes em frequência e incomuns em ambos os grupos. A diarreia, previamente relatada como efeito colateral da terapia com silimarina, foi rara e não mais frequente no grupo com silimarina (**EL-KAMARA et al., 2009**).

Um estudo clínico, randomizado, placebo-controlado, realizado com 100 pacientes com esteatose hepática não alcoólica foram divididos em 2 grupos: Grupo A (n=50) recebeu placebo (2 comprimidos/dia por 6 meses) e Grupo B (n=50) recebeu 2 comprimidos/dia, contendo 140 mg de silimarina/comprimido, durante 6 meses. As características basais foram similares em ambos os grupos. Para o grupo A, a média do IMC antes da administração do medicamento era 27,80 kg/m², que diminuiu para 27,42 após o tratamento (P = 0,99). Para o Grupo B, o IMC médio antes da administração do tratamento era de 26,75 kg/m², que diminuiu para 26,60 após o tratamento (P = 0,6090). Os níveis séricos médios de ALT no Grupo B foram 113,54 e 73,14 UI/mL antes e após o tratamento com silimarina, respectivamente (P = 0,001). Os níveis séricos médios de ALT no Grupo A foram 104,54 e 89,92 UI/mL antes e após a administração de placebo, respectivamente (P = 0,2370). A porcentagem de pacientes com normalização de ALT (ALT < 40) no Grupo A (placebo) foi de 12% (6 pacientes) após 3 meses de terapia que aumentou para 18% (9 casos) após 6 meses. No grupo B (tratado com silimarina), os números foram de 32% (16 pacientes) após 3 meses e 52% (26 casos) após 6 meses. A diferença entre os dois grupos foi significativa (P = 0,001). O nível sérico médio de AST no Grupo A foi 73,02 e 66,16 UI/mL antes

e após o tratamento com o placebo, respectivamente ($P = 0,343$). O nível sérico médio de AST no Grupo B foi de 71,42 e 49,66 UI/mL antes e após o tratamento com silimarina, respectivamente ($P = 0,006$). A porcentagem de pacientes com normalização de AST ($AST < 40$) foi de 22% (11 casos) após 3 meses e 20% (10 pacientes) após 6 meses no Grupo A. Os números foram de 46% (23 casos) após 3 meses e 62% (31 pacientes) após 6 meses no grupo tratado com silimarina grupo. A diferença entre os dois grupos no final da terapia foi significativa ($P = 0.0001$). O tratamento com silimarina se mostrou significativamente eficaz na melhoria bioquímica e na diminuição níveis de transaminases em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (esteatose hepática não alcoólica) (HASHEMI, HAJIANI E SARDABI, 2009).

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado testou a ação da silimarina em 97 paciente com doenças hepáticas. Os pacientes foram divididos em grupo tratamento ($n=47$), que recebeu 420 mg de silimarina por dia e um grupo controle que recebeu placebo ($n=50$), ambos por 4 semanas. Os níveis médios de transaminases antes do tratamento foram semelhantes nos dois grupos. A SGOT (transaminase glutâmica oxalacética sérica) média estava em 89,8 U/I no grupo tratamento e nos controles 73,9 U/I. Após o tratamento apresentaram 38,2 U/I e 51,2 U/I, respectivamente, no grupo tratado e no controle. O SGPT (piruvato glutâmico sérico transaminase) médio foi no grupo tratamento de 152,3 U/I antes do tratamento e 57,5 U/I após o tratamento. Os números correspondentes do SGPT nos controles foram de 107,5 U/I antes do tratamento e 90,2 U/I após o tratamento. A alcalina fosfatase aumentada (≥ 250 mU/ml) foi observada em 8 pacientes do grupo tratamento e em 14 paciente do grupo controle. Em ambos os grupos houve uma tendência ao declínio desses valores. A diferença não foi estatisticamente significativa. A MPD (a diminuição percentual média) da bilirrubina conjugada e total mostrou uma maior diminuição no grupo tratamento do que no controle. A MPD da bilirrubina total e conjugada no grupo tratamento estava em - 40,7 e - 37,7, respectivamente, e no grupo controle - 4,3 e - 15,7, respectivamente. As diferenças, porém, não foram estatisticamente significativas. Níveis patológicos de albumina não foram encontrados. Baixos níveis normais de albumina mostraram um aumento médio ligeiramente maior no grupo tratado do que nos controles: +4,8% e +1,5%, respectivamente. Da mesma forma, as α 2-globulinas mostraram um efeito mais pronunciado na MPD no grupo tratamento (+12,7%) do que no grupo controle (- 1,8%). Nenhum efeito colateral foi registrado em qualquer um dos pacientes. Os resultados referem-se apenas à doença hepática aguda e subaguda induzida pelo álcool de grau relativamente leve, confirmando o efeito terapêutico da silimarina nestas patologias (SALMI E SARNA, 2014).

Referências bibliográficas:

EL-KAMARY, S. S.; SHARDELL, M.D.; ABDEL-HAMID, M.; ISMAIL, S.; EL-ATEEK, M.; METWALLY, M.; MIKHAIL, N.; HASHEM, M.; MOUSA, A.; ABOUL-FOTOUH, A.; EL-

KASSAS, M.; ESMAT, G.; STRICKLAND, G.T. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. **Phytomedicine**. 2009 May;16(5):391-400.

FREZZA, M. SURRENTI, C.; MANZILLO, G.; FIACCADORI, F.; BORTOLINI, M.; DI PADOA, C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. **Gastroenterology**. 1990 Jul;99(1):211-5.

HAMLIN, A. N. LESNA, M.; RECORD, C.O.; SMITH, P.A.; WATSON, A.J. Methionine and cysteamine in paracetamol (acetaminophen) overdose, prospective controlled trial of early therapy. **J. Int. Med. Res.** 1981;9(3):226-31.

HASHEMI, J. S.; HAJIANI, E.; SORDOBI, E.H. A Placebo-Controlled Trial of Silymarin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Hepat Mon 2009; 9 (4): 265-270.**

MATO, J. M.; CAMARA, J.; DE PAZ, J.F.; CABALLERIA, L.; COLL, S.; CABALLERO, A.; GARCIA-BUEY, L.; BELTRAN, J.; BENITA, V.; CABALLERIA, J.; SOLA, R.; MORENO-OTERO, R.; BARRAO, F.; MARTIN-DUCE, A.; CORREA, J.A.; PARES, A.; BARRAO, E.; GARCIA-MAGAZ, I.; PUERTA, J.L.; MORENO, J.; BOISSARD, G.; ORTIZ, P.; RODES, J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. **J. Hepatol**. 1999 Jun;30(6):1081-9.

SALMI, H. A.; SARNA, S. Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 4, 517-521, Jun. 1982.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Nufig® Met é composto pelo extrato seco de *Silybum marianum* e pela racemetonina.

O extrato seco de *Silybum marianum* é padronizado em silimarina expressa em silibinina (soma das silicristina, silidianina, silibinina A, silibinina B, Isosilibinina A e Isosilibinina B).

A silimarina, também conhecida como flavonolignanas, é o principal constituinte do *Silybum marianum*. Maior parte dos estudos são realizados com preparações estandarizadas usando a silimarina, comprovando sua atividade hepatoprotetora.

Farmacodinâmica

O extrato de *Silybum marianum* promove a hepatoproteção por estabilizar as membranas celulares hepáticas. Outra ação inclui a interrupção da recirculação entero-hepática de toxinas, estimulação

da síntese de proteínas e regeneração dos hepatócitos danificados, bem como possui atividade antioxidante.

A atividade da silimarina presente no FIGMARIN é baseada em dois locais e mecanismos de ação:

- (a) Altera a estrutura de fora da membrana celular dos hepatócitos de maneira que evita a entrada de toxinas hepáticas para o interior da célula.
- (b) Estimula a ação da polimerase nuclear A, resultando em um aumento da síntese proteica dos ribossomos e isto estimula a habilidade de regeneração do fígado e formação de novos hepatócitos.

A DL-Metionina é um aminoácido essencial que contém um grupo metil ligado ao enxofre. A DL-metionina (mistura racêmica) é fonte de L-metionina. É fundamental ao crescimento normal dos seres humanos e de outros mamíferos. Este papel importante decorre de sua participação ou de seus derivados, em vários processos biológicos.

O metabolismo da metionina presente no fígado começa com a síntese da S-adenosilmetionina (SAME). Essa reação envolve a transferência da porção adenosil do ATP para a metionina, e é catalisada pela enzima metionina adenosiltransferase (MAT).

A SAME é fundamental para que uma variedade de reações envolvendo transmetilação enzimática aconteça, contribuindo para a síntese, ativação e/ou metabolismo de componentes como hormônios, neurotransmissores, ácidos nucleicos, proteínas, fosfolípidios e algumas drogas.

A administração de SAME, na via oral, mostrou ser eficaz em restaurar a função hepática em doenças do fígado, como cirroses alcoólicas ou não. Também demonstrou prevenir ou reverter hepatotoxicidade causada por drogas como álcool, paracetamol e esteroides.

Isso acontece porque a SAME mantém os índices de fosfolípidios, restaura a atividade enzimática levando à normalização dos processos metabólicos dentro da célula; o que explica, em partes, o efeito da SAME em estabilizar a função hepática em doenças de fígado crônicas, nas quais alterações na atividade enzimática e na composição da membrana celular dos hepatócitos são observadas.

Farmacocinética

A silimarina é o constituinte presente no extrato seco de *Silybum marianum*, sendo seu maior constituinte a sibilinina.

A silimarina tem baixa absorção oral.

A meia-vida do SAME é 80 a 100 minutos.

Estudos mostram que a racemetionina faz a regulação da adenosina trifosfatase dependente de sódio/potássio (Na^+/K^+ -ATPase), secreção de histamina pelos mastócitos e ativação da adenilato ciclase.

SAMe também exerce um efeito ativador dose-dependente sobre a cistationina sintase, um fator limitante da enzima para a biossíntese de glutatona, promovendo a formação de compostos sulfurados

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nufig® Met (silimarina e racemetionina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outras espécies da Família *Asteraceae*.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

Uso durante a gravidez e lactação: Embora seja citado na literatura o uso da silimarina por gestantes e recém-nascidos, não foram realizados estudos específicos com gestantes e lactantes para o estabelecimento da segurança do uso da silimarina por estes grupos.

Não há informações publicadas a excreção da silimarina no leite materno.

Portanto, **Nufig® Met** não deve ser administrado durante a gestação e lactação.

Gravidez: Categoria C. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Produtos contendo *Silybum marianum* deve ser evitado por pacientes com câncer de mama, endometriose, condições sensíveis a hormônios, câncer de ovário, câncer uterino, miomas uterinos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: Não há advertências ou precauções para o uso de **Nufig® Met** na posologia indicada. Devido ao efeito acidificante da urina, provocado pela racemetionina, a administração a longo prazo de **Nufig® Met** ou com posologias muito superiores à indicada deve ser feita com cautela, devendo o médico considerar os riscos-benefícios.

Gravidez: C. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, carbonato de cálcio e vermelho allura 129 laca de alumínio.

Idosos: Não existem restrições de uso para pacientes idosos que utilizam **Nufig® Met**.

Insuficiência hepática severa: A metionina é liberada durante a necrose hepática. É tóxica para o sistema nervoso central e encontra-se aumentada em pacientes com encefalopatia hepática. Nos fígados em falência, a amônia se acumula devido ao metabolismo hepático prejudicado do nitrogênio.

Devido ao conteúdo de tiramina no cardo mariano (silimarina), pode ser desencadeado crises hipertensivas em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminas oxidase (IMAO) como tratamento para a depressão.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Silybum marianum pode aumentar os níveis sanguíneos de deferiprona, aumentando o risco e/ou gravidade de efeitos colaterais graves, como neutropenia, agranulocitose, náusea, vômito e dor abdominal.

O uso deste fitoterápico concomitantemente com indinavir altera, de forma pouco significativa, a sua farmacocinética.

É necessário o ajuste de dose do raloxifeno, se este for administrado em conjunto com *Silybum marianum*, pois pode haver um aumento dos níveis sanguíneo de raloxifeno.

A coadministração com cardo mariano pode aumentar as concentrações plasmáticas de simeprevir. O mecanismo proposto é a inibição do metabolismo mediado pelo CYP450 3A4 pelo cardo mariano.

A administração concomitante de silimarina com drogas psicofarmacêuticas, como butirofenonas ou fenotiazinas resultou no dano da redução da peroxidação lipídica do fígado.

É importante caracterizar o efeito da silibinina nas enzimas do citocromo P-450. O efeito inibitório da silibinina na atividade das sete mais importantes enzimas do citocromo P-450 no metabolismo de medicamentos é investigado em CYP2D6, 3A4, 1A2, 2E1, 2C19, 2C9 e 2A6, em

incubações de microsossomos de fígados humanos usando substratos seletivos. Em conclusão, os efeitos inibitórios menores da silibinina *in vitro* em substratos marcadores ocorre em CYP2E1, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 ou CYP2A6 e sugerem que não há inibição clinicamente relevante dessas enzimas esperada pela silibinina após sua administração no homem.

O uso concomitante do metronidazol com a silimarina não é recomendado. Se usado concomitantemente, pode ser necessário aumentar a dose do metronidazol.

A racemtionina pode reduzir o pH urinário e aumentar a eliminação de fármacos como efedrina, pseudoefedrina e flecainida, reduzindo o efeito destes. O efeito antiarrítmico do flecainida deve ser monitorado e seu nível, no plasma, deve ser checado.

Assim, a dose destes medicamentos deve ser ajustada, caso seja utilizado, concomitantemente **Nufig® Met.**

O risco de toxicidade da flecainida é aumentado quando um agente que acidifica a urina é descontinuado.

O uso de metionina oral pode diminuir a eficácia do uso do carvão ativado no tratamento da overdose de paracetamol.

A racemtionina, em doses altas, pode reduzir a eficácia da levodopa quando administradas concomitantemente.

O uso concomitante de cardo mariano (silimarina) e butirofenonas ou fenotiazinas resulta numa redução de peroxidação lipídica. Cardo mariano (silimarina) tem um efeito antagonista com iombina e fentolamina quando administrada simultaneamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nufig® Met deve ser mantido em sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo e possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Nufig® Met apresenta-se como comprimido revestido circular, biconvexo e sem vinco. Coloração rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

Ingerir 2 comprimidos 3 vezes ao dia por 4 semanas ou a critério médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Algumas reações adversas podem ser observadas com o uso de medicamentos contendo *Silybum marianum*, porém, de frequência não conhecida: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, inchaço abdominal, reações alérgicas, anafilaxia, anorexia, dispepsia, flatulência, prurido, rash cutâneo e fraqueza. Um efeito laxativo suave pode ser observado, ocasionalmente. Pode também ocorrer sudorese severa.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Até o momento, não existem publicações de superdosagem com o uso da associação extrato seco de *Silybum marianum* + racemetionina.

Em caso de superdosagem, é provável que o paciente apresente náusea, vômito, diarreia e dor abdominal.

Orienta-se, neste caso, suspender a medicação e procurar orientação médica. Não se recomenda lavagem gástrica e indução ao vômito, exceto sob orientação médica. Se o paciente estiver vomitando, ponha-o sentado, com o tronco e cabeça inclinados para frente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5423.0358

Registrado e Produzido por:

Geolab Industria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD. 08-B Módulos de 01 a 08 – DAIA – Anápolis – GO

www.geolab.com.br

Industria Brasileira

SAC – 0800-701 6080

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/10/2025.

