RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zibren 500 mg compresse gastroresistenti
Zibren 308 mg/mL polvere per soluzione orale
Zibren 500 mg polvere per soluzione orale
Zibren 500 mg/4 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

500 mg compresse gastroresistenti
Una compressa contiene:
Principio attivo
L-acetilcarnitina HCl mg 590,0
(pari a 500 mg di sale interno)

308 mg/mL polvere per soluzione orale
Un flacone da g 12,316 contiene:
Principio attivo
L-acetilcarnitina HCl g 12,0
(pari a 10,17 g di sale interno)
Eccipienti con effetti noti: p-idrossibenzoato di metile (E218), p-idrossibenzoato di propile (E216).
Un flacone da g 12,316 contiene:

p-idrossibenzoato di metile (E218)mg 3
p-idrossibenzoato di propile (E216) mg 0,7

500 mg polvere per soluzione orale
Una bustina contiene:
Principio attivo
L-acetilcarnitina HCl mg 590
(pari a 500 mg di sale interno)

500 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Un flaconcino contiene:
Principio attivo
L-acetilcarnitina mg 500

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti, polvere per soluzione orale in flacone, polvere per soluzione orale in bustine, polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 05/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lesioni meccaniche e infiammatorie tronculari e radicolari del nervo periferico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

0,5 - 1,5 g al giorno in 2-3 somministrazioni, secondo prescrizione medica.

La forma iniettabile può essere somministrata sia per via intramuscolo che endovena.

Preparazione della soluzione
Diluire il contenuto del flacone con acqua di fonte fino alla linea di fede riportata sull'etichetta.
La soluzione ricostituita ha un volume di 33 ml e si conserva per 25 giorni in frigorifero.
Ogni ml di soluzione contiene 308 mg di L-acetilcarnitina sale interno.

Le bustine devono essere sciolte in mezzo bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il farmaco non presenta rischio di assuefazione o dipendenza.
La somministrazione di Zibren per via orale non richiede speciali precauzioni d'uso mentre la somministrazione endovenosa va effettuata lentamente. Sono possibili, in tale forma di somministrazione, arrossamenti con sensazione di calore al volto.
Zibren 308 mg/mL polvere per soluzione orale contiene p-idrossibenzoato di metile e p-idrossibenzoato di propile che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).
Zibren 500mg polvere per soluzione orale contiene meno di 1 mmole (23mg) di sodio sia per bustina che per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni negative con altri farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Benché negli studi sull'animale non si sia mai osservato alcun effetto dannoso sul feto, nella donna nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento sarà opportuno somministrare il farmaco nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zibren non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 05/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli eventi avversi sono classificati secondo la frequenza:
Molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000), molto rara (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	**Comune** ≥1/100 a <1/10	**Non comune** ≥1/1.000 a <1/100	**Non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili)**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Insonnia,	
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, iperestesia, neuralgia, parestesia	Iperattività psicomotoria, tremore
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea,	Distensione addominale, dolore addominale, dolore addominale superiore, stipsi, dispepsia, flatulenza, disturbi gastrointestinali, vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash, odore anormale della pelle	Eritema, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, dolore in sede di iniezione*, edema periferico, dolore	Edema, Malessere

* Solo per somministrazione i.m./i.v.

Sono stati segnalati sporadici casi di lieve eccitazione che regrediscono prontamente con la diminuzione della posologia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

Documento reso disponibile da AIFA il 05/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonista della funzione mitocondriale, dei fattori di crescita e riparativi (NGF) con attività antiossidante nei neuroni del Sistema Nervoso Centrale e periferico,
codice ATC: N06BX12.
La L-acetilcarnitina (γ-trimetil-β-acetil-butirro-betaina) è l'isomero naturale di una sostanza presente in condizioni fisiologiche in diversi organi tra cui il cervello. Essa viene sintetizzata per acetilazione reversibile dalla Carnitina a livello mitocondriale tramite l'enzima Acetil-L-Carnitina Transferasi.
La L-acetilcarnitina, strutturalmente simile alla Acetil Colina, svolge un ruolo indispensabile per il corretto metabolismo energetico cellulare e trasmettitoriale a livello del S.N.C.
La L-acetilcarnitina, infatti, rappresenta una forma di immagazzinamento di gruppi acetilici che possono essere associati con il Coenzima A necessario ad innescare il ciclo di Krebs, intervenendo quindi sia nel metabolismo degli acidi grassi che dei glucidi. In situazioni di patologia la L-acetilcarnitina si è dimostrata attiva sia come fattore di neuroprotezione per la cellula e i suoi organelli, soprattutto il mitocondrio, sia come fattore trofico per il ripristino della integrità cellulare.
In particolare nel sistema nervoso, sia centrale che periferico, in occasione di insulto da ipossia, invecchiamento, tossici (alcool, MPTP, MAM), resezione o schiacciamento del nervo, diabete da alossana o streptozocina, la L-acetilcarnitina ha dimostrato una attività di neuroprotezione intervenendo sulla cascata di eventi che conducono alla morte cellulare:

- formazione di radicali liberi; accumulo di lipidi (da distruzione di membrane) responsabili del patologico incremento del calcio intramitocondriale;
- ridotta attività dei complessi respiratori mitocondriali;
- ridotta formazione di RNA mitocondriale da ridotta attività della DNA transcriptasi.

La L-acetilcarnitina esercita altresì una azione trofica sul sistema nervoso promuovendo il recupero postlesionale attraverso:

- una migliore utilizzazione cellulare dello NGF (fattore di accrescimento nervoso);
- un incremento della neosintesi di fosfolipidi per la costruzione di membrane;
- un incremento della produzione di energia (ATP) senza la quale i meccanismi riparativi non possono aver luogo.

Nell'animale l'azione neuroprotettrice e trofica della L-acetilcarnitina si è evidenziata con il mantenimento e/o il recupero della situazione trofica (numero di neuroni) e funzionale: migliori capacità di apprendimento, memoria, locomozione in vari modelli:

- invecchiamento;

Documento reso disponibile da AIFA il 05/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

– ipossia;
– Parkinson sperimentale;
– microcefalia;
– lesioni del nervo periferico sia su base traumatica che disendocrina (diabete).

Nell'uomo studi clinici controllati anche di lunga durata sono stati condotti in varie patologie:
– sindromi involutive su base degenerativa
– sindromi involutive su base vascolare
– neuropatie acute e/o croniche su base disendocrina (diabete)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli ematici nel ratto per somministrazione endovenosa di 333 mg/kg sono massimi a 5 min (5375 μmoli/l) e si riducono nelle sei ore successive alla somministrazione (106 μmoli/l). Per via orale alla dose di 500 mg/kg il picco ematico si raggiunge a 4 ore dalla somministrazione con livelli di 40 μmoli/l che rimangono costanti fino all'8^ ora.
La L-acetilcarnitina marcata raggiunge, in gran parte immodificata, numerosi tessuti fra cui quello cerebrale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. *Tossicità acuta: n*el topo la DL_{50} per via i.m. è superiore a 3000 mg/kg, per via i.p. è superiore a 3.600 mg/kg, per via e.v. è superiore a 1.600 mg/kg, per os è superiore a 18.000 mg/kg; nel ratto per via i.m. è superiore a 3000 mg/kg, per via i.p. è di 2748 mg/kg, per via e.v. è di 1000 mg/kg, per os è superiore a 10.000 mg/kg. *Tossicità cronica:* mini pigs e conigli trattati per 26 settimane con L-acetilcarnitina per via orale con dosi da 250-500 mg/kg/die e per via i.m. con dosi da 50 mg/kg/die, non hanno dimostrato significative variazioni dell'andamento del peso corporeo, della crasi ematica, della funzionalità epatica, degli esami biochimici del sangue, dell'esame delle urine. L'esame macro-microscopico dei principali organi non ha messo in evidenza alcuna variazione patologica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

500 mg compresse gastroresistenti
Polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, cellulosa acetoftalato, dietilftalato, dimeticone.

308 mg/mL polvere per soluzione orale
p-idrossibenzoato di metile, p-idrossibenzoato di propile, polivinilpirrolidone.

500 mg polvere per soluzione orale

Documento reso disponibile da AIFA il 05/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Silice colloidale anidra, saccarina sodica, idrossipropilcellulosa, acqua tonica 1x1000, mannitolo.

500 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Mannitolo.
Una fiala solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse gastroresistenti, polvere per soluzione orale in bustine e flaconcini di polvere e solvente iniettabili: 2 anni.
Polvere per soluzione orale in flacone: 3 anni.

Polvere per soluzione orale in flacone:
La soluzione ricostituita si conserva per 25 giorni in frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere e solvente per soluzione iniettabile:
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Compresse e polvere per soluzione orale in bustine:
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Polvere per soluzione orale in flacone:
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola da 30 compresse gastroresistenti da 500 mg in blister
Flacone di polvere per soluzione orale contenente 10,17 g di principio attivo
Scatola da 20 bustine di polvere per soluzione orale da 500 mg
5 flaconcini di polvere iniettabile da 500 mg + 5 fiale solvente per uso iniettabile

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/01/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile da 500 mg + 5 fiale solvente - AIC n. 025367071
30 compresse gastroresistenti da 500 mg - AIC n. 025367057
flacone di polvere per soluzione orale contenente 10,17 g di principio attivo - AIC n. 025367069
20 bustine di polvere per soluzione orale da 500 mg - AIC n. 025367044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Compresse gastroresistenti e polvere per soluzione orale in bustine: giugno 1984
Polvere per soluzione orale in flacone: giugno 1993
Polvere e solvente per soluzione iniettabile: novembre 1985

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 05/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco