

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zineryt®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

30 ml Packung:

1 Flasche mit 1,559 g Pulver enthält 1,2 g Erythromycin und 0,359 g Zinkacetat-Dihydrat

60 ml Packung:

1 Flasche mit 3,118 g Pulver enthält 2,4 g Erythromycin und 0,718 g Zinkacetat-Dihydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur Anwendung auf der Haut.

Zineryt besteht aus einem weißen Pulver und einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

Die fertige Zubereitung von Zineryt ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei leichten bis mittelschweren, entzündlichen Formen der Akne vulgaris (Akne papulo-pustulosa).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Zineryt-Lösung wird 2mal täglich auf die erkrankte Hautoberfläche aufgetragen (z. B.: das ganze Gesicht und nicht nur die Läsion, d. h. die sichtbar erkrankte Stelle behandeln). Für eine einmalige Anwendung benötigt man ungefähr 0,5 ml.

Vor der ersten Anwendung muss Zineryt wie folgt gebrauchsfertig gemacht werden:

Hinweis für die Zubereitung:

1. Öffnen Sie beide Flaschen.
2. Gießen Sie das Lösungsmittel in die Flasche, die das Pulver enthält.
3. Schließen Sie die Flasche mit dem ursprünglichen Schraubverschluss und schütteln Sie diese ungefähr eine Minute lang.
4. Nehmen Sie den Applikator aus dem beiliegenden Behälter.
5. Öffnen Sie die Flasche und setzen Sie den Applikator in die Flaschenöffnung und drücken diesen fest an.
6. Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss.
7. Tragen Sie bitte das Zubereitungsdatum auf dem Flaschenetikett ein, zur Kontrolle der Haltbarkeitsdauer von 12 Wochen für die angefertigte Lösung.

Man streicht Zineryt direkt mit dem Applikator, der sich auf dem Fläschchen befindet, auf die Haut. Zineryt soll über einen längeren Zeitraum angewendet werden. Eine deutliche Besserung tritt bei den meisten Patienten nach 4–6 Wochen ein. Die Behandlungsdauer sollte 6–8 Wochen nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen andere Makrolid-Antibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enthält Ethanol! Nicht mit den Schleimhäuten und Augen in Kontakt bringen.

Sollte Zineryt versehentlich mit den Augen oder Schleimhäuten in Berührung gekommen sein, so sollte die Lösung durch sofortiges Spülen mit Wasser entfernt werden.

Zineryt sollte nicht direkt mit empfindlichen Materialoberflächen in Berührung kommen (z. B. Badezimmerschrank, Brillengestell). Sollte dies versehentlich geschehen, ist die Lösung am besten sofort mit einem feuchten Tuch zu entfernen, um Flecken zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Zineryt liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Da das Lösungsmittel Alkohol enthält, kann bei Behandlungsbeginn ein brennendes bzw. prickelndes Gefühl wahrgenommen werden. Auch eine leichte Rötung der Haut kann auftreten. Diese Symptome sind jedoch vorübergehend und haben keine klinische Bedeutung.

Patienten, die auf einen Inhaltsstoff von Zineryt allergisch sind, können mit einem Kontaktekzem reagieren.

4.8 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur Behandlung der Akne

ATC-Code: D10AF52

Erythromycin ist ein Schmalspektrumantibiotikum aus der Gruppe der Makrolid-Antibiotika mit antibakterieller Wirkung gegenüber gram-positiven Bakterien. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese durch Bindung von Erythromycin an die ribosomale 50-S-Untereinheit der empfindlichen Mikroorganismen und daraus folgender Blockade der Translation aktivierter Aminosäuren.

Das in Zineryt enthaltene Erythromycin wirkt bakteriostatisch gegen sämtliche Keime, die bei der Entstehung der Akne von Bedeutung sind, insbesondere gegen *Propionibacterium acnes* (*Corynebacterium acnes*), *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*. Dies schließt u. a. eine Hemmung der Lipolyse der Sebumlipide ein.

Darüber hinaus besitzt Erythromycin eine direkte antiinflammatorische Wirkung.

Wirkungsspektrum von Erythromycin

Bei dem nachfolgend aufgeführten Wirkungsspektrum von Erythromycin handelt es sich ausschließlich um *In-vitro*-Daten. Eine Aussage über die klinische Wirksamkeit des Wirkstoffes gegenüber den als sensitiv, intermediär bzw. resistent beurteilten Erregern ist damit nicht notwendigerweise verbunden.

Sensitivität

Es werden für die Erythromycinbase die nachfolgend aufgeführten vorläufigen minimalen *inhibitorischen* Konzentrationen (MIC) vorgeschlagen:

für sensitive Keime ≤ 1 mg/l, für Keime mit mittlerer Empfindlichkeit (intermediär) 2–4 mg/l und für resistente Keime ≥ 8 mg/l [Grenzwerte (Breakpoints) nach DIN 58 940]. Mit dieser Vorgehensweise resultieren für die topische Anwendung im Zweifelsfall zu hohe Resistenzquoten, weil lokal höhere Konzentrationen erreichbar sind.

Tabelle: *In-vitro*-Wirkungsspektrum von Erythromycin. [Gutachten von 2003].

	<i>In-vitro</i> -Daten
Bezüglich der beanspruchten Indikation relevante Erreger	Niedrigster und höchster ermittelter Wert (range) der erworbenen Resistenz in Deutschland (%)
Sensitiv aerob grampositiv	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	86,0–87,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31,0–40,9
Sensitiv anaerob grampositiv	
<i>Propionibacterium acnes</i>	88,6
Intermediär aerob grampositiv	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	2,6–6,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,9–9,4
Intermediär anaerob grampositiv	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Resistent aerob grampositiv	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	7,8–11,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	58,2–62,4
Resistent anaerob grampositiv	
<i>Propionibacterium acnes</i>	11,4

* Methicillinsensibel

Die aus der Tabelle ersichtlichen Resistenzquoten gegen systemisch einzusetzendes Erythromycin sind nicht ohne weiteres auf die topische Therapie zu übertragen. Die

Sensibilität oder Resistenz eines Erregers hängt von der realisierbaren Konzentration am Ort der gewünschten Wirkung ab. Im Einzelfall der topischen Antibiotika-Anwendung ist bis heute nicht bekannt, wie hoch die Wirkstoffkonzentration an den unterschiedlichen Orten der gewünschten Wirkung wirklich ist. Im Falle der topischen Akne-Therapie kann man davon ausgehen, dass Erreger, die nach den Interpretationskriterien für die systemische Therapie als „nicht-resistent“ klassifiziert wurden, problemlos erfasst werden. Offen bleibt die Frage, ob auch „resistente“ Bakterien durch die relativ hohen lokalen Konzentrationen erreichbar sind. Es ist bekannt, dass die Populationen der *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Propionibacterium acnes* auf und in der Haut des gleichen Akne-Patienten unterschiedliche Resistenzgrade zeigen können. Wichtig für den therapeutischen Erfolg ist nicht die komplette Elimination aller (auch der „resistenten“) Keime, sondern eine deutliche Reduktion der Keimzahl.

Zink ist als zweitwichtigstes Spurenelement für den Menschen Bestandteil von mehr als 70 Enzymen, wobei es je nach Enzym fest bzw. komplex gebunden ist oder auch als Kofaktor fungieren kann. In der Haut fördert Zink die Wundheilung und es kann entzündliche Reaktionen über eine Hemmung der Phagozytose vermindern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zinkacetat-Dihydrat und Erythromycin liegen im Vehikel Diisopropyldecanoat-Ethanol als lipidlöslicher Komplex vor, so dass nach Auftragung eine Penetration des Komplexes in die Epidermis erfolgt. Aufgrund des wässrigen Milieus der Haut dissoziiert dieser, so dass sich Zn^{2+} in der Epidermis anreichert, während Erythromycin weiterdiffundiert, ohne dass Zn^{2+} dies beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit 1,2 g Erythromycin und 315 mg Zinkacetat-Dihydrat in 30 ml fertiger Zineryt-Lösung kann eine toxische Gefährdung durch die Wirkstoffe ausgeschlossen werden, da die in der Lösung enthaltenen Gesamtmengen im Bereich der bei oraler Applikation pro Tag therapeutisch eingesetzten Mengen liegen.

Entsprechend liegt auch die LD_{50} für die gebrauchsfertige Lösung nach oraler Applikation bei Ratten bei 10,89 g/kg Körpergewicht, während bei Hunden bei oraler Applikation emetische Wirkung schon mit einer ED_{50} von 0,25 ml/kg Körpergewicht auftrat.

Darüber hinaus liegen zur Toxizität nach dermalen Applikation der Zineryt-Lösung folgende Daten vor:

Teratogenität an Kaninchen: Keine teratogenen Effekte nach Mehrfachapplikation von Dosen bis zu 1 ml/kg KG.

Subchronische Toxizität an Kaninchen (13 Wochen): Außer lokalen Hauterscheinungen wie mäßigen Erythemen und Ödemen, Schuppung, Rissigkeit oder lederartige Hautveränderungen sowie leichter Erschlaffung keine toxischen Zeichen bei einer Dosierung von 0,2 ml/kg KG.

Subchronische Toxizität an Mäusen (13 Wochen): Bei Dosen bis zu 0,1 ml/Tier keine

Toxizitätszeichen, abgesehen von Hautveränderungen am Auftragungsort wie Verdickung bzw. stärkere Vaskularisierung, was sich mikroskopisch als diffuse Akanthose bzw. Hyperkeratose darstellte.

In allen Studien mit dermalen Mehrfachapplikation wurden die aufgetretenen Hautveränderungen der Vehikelwirkung zugeschrieben.

Die zur Abschätzung der lokalen Verträglichkeit durchgeführten Untersuchungen mit der Zineryt-Lösung ergaben: Unverdünntes Zineryt wirkte am Kaninchenauge mäßig irritierend. Diese Wirkung konnte durch anschließende Spülung des Auges mit Wasser rückgängig gemacht werden.

Im Sensibilisierungstest an Meerschweinchen zeigten 2 von 20 Tieren leichte bis mäßige Erytheme, woraufhin ein geringes hypersensibilisierendes Potential für Zineryt als möglich angesehen wird. Da die Hautreaktionen bereits nach 48 Stunden abflauten, könnte es sich aber auch um Irritationen gehandelt haben.

Im Komedogenitätstest an Kaninchenohren zeigte eine Formulierung aus Erythromycin, Zinkacetat-Dihydrat und Diisopropyldecanoat in Isopropanol ein nur minimales komedogenes Potential im Vergleich zur Positivkontrolle.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %
Diisopropyldecanoat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die angefertigte Lösung sollte nach 12 Wochen nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Applikatorflasche sollte aufrecht stehend aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisse

HDPE-Kunststoffflasche mit PP-Schraubdeckel und Applikator

Packungsgrößen: 30 ml N 1 und 60 ml N 2

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Telefon: (0 40) 7 27 04-0
Telefax: (0 40) 7 22 92 96
info@almirall.de
www.almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3660.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.10.1983/18.09.1998/19.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin