ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humatin - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 357,2 mg Paromomycinsulfat, entsprechend 250 mg Paromomycin-Base.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel
Braun/gelbe Hartkapseln mit weißem Aufdruck „Parke-Davis“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Encephalopathie bei Erwachsenen
- Präoperative Reduktion der Darmflora bei Erwachsenen
- Therapie des nichtinvasiven Amöbenbefalls des Darmlumens

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Humatin - Kapseln werden vorzugsweise nach dem Essen mit Flüssigkeit eingenommen.

Dosierung
Die Tagesdosis wird - soweit nicht für spezielle Indikationen anders empfohlen - auf 3 bis 4 Einzeldosen verteilt in 6- bis 8-stündigen Intervallen gegeben.
Wie bei jeder Antibiotika-Anwendung muss auch bei Humatin die Dosierung der Schwere der Infektion bzw. dem angestrebten Behandlungsziel angepasst werden.

Allgemeine Dosierungsempfehlungen, die immer auf **Paromomycin-Base** bezogen sind:

Prophylaxe der portosystemischen Encephalopathie bei Erwachsenen
Je nach Ausprägung der Symptomatik erhalten Erwachsene eine Tagesdosis von 1 000 bis 2 000 mg.
Wenn zur Prophylaxe der portosystemischen Encephalopathie Lactulose gegeben wird und trotzdem eine enzephalopathische Symptomatik auftritt, soll schon möglichst frühzeitig entweder auf Humatin umgestellt oder Humatin zusätzlich gegeben werden.

Therapie der portosystemischen Encephalopathie (z. B. Praecoma und Coma hepaticum) bei Erwachsenen
Je nach Schwere des Krankheitsbildes erhalten Erwachsene eine Tagesdosis von 35 bis 75 mg/kg Körpergewicht. In Ausnahmefällen kann die Tagesdosis bei intakter Nierenfunktion auf 3 000 mg erhöht werden.
Therapiedauer: 2 – 6 Tage bzw. bis zum Abklingen der Symptomatik.

Wenn bei *Praecoma* oder *Coma* hepaticum auf Lactulose-Behandlung übergegangen wird, ist daran zu denken, dass die Umstimmung des intestinalen Milieus durch Lactulose einige Zeit in Anspruch nimmt. Es wird daher empfohlen, auf jeden Fall zunächst noch etwa eine Woche Humatin weiterzugeben.

Präoperative Reduktion der Darmflora bei Erwachsenen
Während der letzten 2 präoperativen Tage täglich 4 000 mg Paromomycin (= 16 Kapseln).
Bei orthograder Darmspülung sollen 8 000 bis 10 000 mg Paromomycin etwa 1 Stunde nach Beendigung der Spülung verabreicht werden. Es wird empfohlen, dass diese Verabreichung ca. 12 Stunden vor dem geplanten Eingriff stattfindet.

Therapie des nichtinvasiven Amöbenbefalls des Darmlumens
Erwachsene erhalten eine Tagesdosis von 15 bis 25 (bis 100) mg/kg Körpergewicht über mindestens 5 Tage oder entsprechend erhöhte Tagesdosen bei kürzerer Behandlungszeit.

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre erhalten eine Tagesdosis von 25 bis 35 mg/kg Körpergewicht über mindestens 5 Tage (auf 3 Einzeldosen verteilt). Falls ein Schlucken der Kapseln nicht möglich ist, z. B. bei kleineren Kindern, muss eine alternative Therapie eingesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz
Eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz ist in der Regel nicht erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz, Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt oder bei Langzeittherapie
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt sowie bei Langzeittherapie (z. B. als Prophylaktikum bei portosystemischer Encephalopathie) wird bei gleichbleibender Initialdosis gegebenenfalls eine Reduktion der Erhaltungsdosis empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Paromomycin darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in den Anwendungsgebieten „Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Encephalopathie“ und „Präoperative Reduktion der Darmflora“ nicht angewendet werden, da keine Daten vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Paromomycin darf nicht angewendet werden
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Eine mögliche Parallelallergie mit anderen Aminoglykosiden ist zu beachten.
- bei Früh- und Neugeborenen (unter 1 Monat) aufgrund unreifer Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2).
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in den Indikationen „Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Encephalopathie“ sowie „Präoperative Reduktion der Darmflora“, weil keine Daten vorliegen.
- bei Patienten mit Myasthenia gravis, Darmverschluss, Obstipation und Malabsorptionssyndrom.
- bei Patienten mit einer Vorschädigung des Vestibular- oder Cochlearorgans.
- in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Wegen der potenziellen Gefahr oto- und nephrotoxischer Nebenwirkungen darf Paromomycin nicht parenteral verabreicht werden.

Bei Typhus oder anderen systemischen Salmonelleninfektionen ist Humatin nicht indiziert, da es praktisch nicht aus dem Darm resorbiert wird.
Bei extraintestinaler Amöbiasis soll das Präparat aus dem gleichen Grund nicht gegeben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl Paromomycin praktisch nicht resorbiert wird, sollte Humatin bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt, ausgedehnten entzündlich blutenden Läsionen der Darmschleimhaut (wegen geringer systemischer Resorption von Paromomycin) sowie bei Langzeittherapie (z. B. als Prophylaktikum bei portosystemischer Encephalopathie) sollte Paromomycin mit Vorsicht angewendet werden. Es werden regelmäßige Kontrollen der Hörfunktion und der Nierenfunktion empfohlen, da ein oto- bzw. nephrotoxischer Effekt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Gegebenenfalls ist das Präparat abzusetzen.

Das Auftreten einer urtikariellen Sofortreaktion bzw. schwerer, akuter Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) deutet auf eine echte Allergie gegen Paromomycin hin und zwingt zum Abbruch der Behandlung.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis, meist verursacht durch *Clostridioides difficile,* zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Humatin sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (z. B. Vancomycin oral). Peristaltik hemmende Präparate sind kontraindiziert.

Bei langfristiger oder wiederholter Anwendung werden regelmäßige bakteriologische Kontrollen empfohlen, da es zu Superinfektionen (Überwuchern) mit (von) resistenten Keimen und Sprosspilzen kommen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund seiner minimalen gastrointestinalen Resorption bei oraler Anwendung besitzt Paromomycin ein geringes Potenzial für systemische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Theoretisch können die gleichen Wechselwirkungen auftreten wie bei systemisch verabreichten Aminoglykosiden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxanzien vom nicht depolarisierenden Typ kann die neuromuskuläre Blockade vertieft und verlängert sein.

Bei Patienten, die gleichzeitig oder anschließend mit potenziell oto- oder nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin, Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid) behandelt werden, ist Vorsicht geboten, um additive Wirkungen zu vermeiden.

Die gastrointestinale Resorption von Digoxin (inkl. Derivate) kann in Gegenwart von Paromomycinsulfat gestört sein. Vorsicht ist geboten, wenn diese beiden Substanzen gleichzeitig verabreicht werden.

Die antimikrobielle Wirksamkeit von Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) kann bei unmittelbar vorausgegangener oder andauernder Darmsterilisation mit Paromomycin beeinträchtigt sein. Es wurden um die Hälfte verminderte Plasmakonzentrationen des Penicillins gefunden. Während oder nach einer Darmsterilisation mit Aminoglykosiden empfiehlt es sich, Penicilline parenteral zu geben. Der Effekt einer erhöhten Dosis von Phenoxymethylpenicillin wurde nicht untersucht.

Zwischen Paromomycin und Kanamycin bzw. Paromomycin und Neomycin besteht eine vollständige Kreuzresistenz der Erreger und zwischen Paromomycin und Streptomycin besteht eine partielle Kreuzresistenz der Erreger.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft oder bei vermuteter Schwangerschaft nicht angewendet werden. Obwohl Reproduktionsstudien zur Toxizität kein spezifisches Risiko gezeigt haben, kann ein embryotoxisches/teratogenes Risiko im 1. Trimenon und ein fetotoxisches Risiko im 2. und 3. Trimenon nicht ausgeschlossen werden. Während der gesamten Schwangerschaft sind toxische Schäden am Gehör möglich.

Da der Übergang in die Muttermilch ungeklärt ist, muss während der Behandlung mit Paromomycin auf das Stillen verzichtet werden. Es ist abzustillen bzw. die Milch zu verwerfen.

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

Humatin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind breiige Stuhlentleerung und Durchfall. Ferner wurden für Paromomycin als schwerwiegende Nebenwirkungen Überempfindlichkeitsreaktionen und Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Colitis berichtet.

Nebenwirkungen von Antibiotika (Klasseneffekt):
Beim Auftreten von schweren, langanhaltenden Durchfällen während oder nach der Behandlung mit Paromomycin kann dies auf eine Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Colitis hindeuten, die sofort behandelt werden muss. Wenn eine pseudomembranöse Colitis diagnostiziert wird, ist ein Abbruch der Behandlung mit Humatin zu erwägen und eine geeignete Behandlung einzuleiten (Anwendung von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika mit erwiesener klinischer Wirksamkeit). Peristaltik hemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

Bei Auftreten von seltenen Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Urtikaria und schweren, akuten Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Anaphylaxie, muss die Behandlung mit Paromomycin sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Verabreichung von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und gegebenenfalls Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten in folgenden Kategorien eingeteilt:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100)
Selten (≥1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten (<1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle der Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Sehr selten*	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	*Selten*	Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Urtikaria
	Nicht bekannt	Schwere, akute Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	*Sehr selten*	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*Häufig*	Breiige Stuhlentleerungen, Durchfälle
	Gelegentlich	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Bauchschmerzen, Magenkrämpfe
	Selten	Malabsorptionssyndrom
	Sehr selten	Pankreatitis, pseudomembranöse Colitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	*Selten*	Allergische Hautreaktionen, z. B. Hautausschlag und Juckreiz, urtikarielle Sofortreaktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	*Nicht bekannt*	Ungeklärte Hämaturie

Kinder und Jugendliche
Auf Basis der vorliegenden Daten ist bei Kindern und Jugendlichen das gleiche Nebenwirkungsprofil zu erwarten wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Da Paromomycin bei intakter Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes kaum in den Blutkreislauf resorbiert wird, sind Vergiftungsfälle üblicherweise nicht zu erwarten (siehe jedoch Abschnitt 4.3 bezüglich einer möglichen Ototoxizität).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Intestinale Antiinfektiva, Antibiotika, ATC-Code: A07AA06

Paromomycin ist ein bakterizid wirksames Aminoglykosid-Antibiotikum zur enteralen Anwendung mit einem breiten Wirkungsspektrum.

Wirkmechanismus
Wie andere Aminoglykoside wirkt Paromomycin bakterizid. Es hemmt die Proteinsynthese empfindlicher Keime, indem es an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen bindet, eine fehlerhafte Ablesung des genetischen Codes bewirkt und so die Translokation hemmt.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der die Wirkstoffkonzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen
Häufigster Resistenztyp
Plasmid-vermittelte Resistenz ermöglicht resistenten Bakterien Paromomycin durch Acetyltransferasen, Phosphotransferasen und Adenyltransferasen zu verstoffwechseln.
Die dabei entstehenden Metaboliten von Paromomycin können zwar mit dem unveränderten Paromomycin um den intrazellulären Transport konkurrieren, aber sie blockieren nicht die ribosomale Proteinsynthese der Bakterien.

Zweithäufigster Resistenztyp
Verminderte Permeabilität der zytoplasmatischen (inneren) Zellmembran von Bakterien kann zur Resistenz führen, da in diesem Fall Paromomycin nicht mehr an seinen Wirkort gelangen kann.

Seltener Resistenztyp

Veränderungen der ribosomalen Bindungsstelle von Paromomycin können in seltenen Fällen die Bindung von Paromomycin verhindern und es so unwirksam machen.

Grenzwerte
Es werden für Paromomycinsulfat die nachfolgend aufgeführten, vorläufigen, minimalen inhibitorischen Konzentrationen (MHK) vorgeschlagen:
für sensitive Keime ≤ 2 mg/l, für Keime mit mittlerer Empfindlichkeit sowie für resistente Keime sind keine Daten verfügbar.

Das Wirkungsspektrum schließt **grampositive Bakterien** (z. B. *Staphylococcus aureus*, andere *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*), **gramnegative Bakterien** (z. B. *Coli*-Gruppe, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* - die Empfindlichkeit sollte überprüft werden -, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*) sowie **Protozoen** (z. B. *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Trichomonaden*) ein.

Primär resistente Darmbakterien kommen in wechselnder Frequenz im Krankenhausmilieu vor. Eine sekundäre Resistenz wird selten beobachtet. Es besteht eine fast vollständige Parallelresistenz mit Kanamycin und Neomycin, teilweise auch mit Streptomycin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Paromomycin wird bei nicht geschädigter Schleimhaut aus dem Gastrointestinaltrakt kaum resorbiert. Sogar bei hohen oralen Dosen bzw. bei gestörter Magen-Darm-Funktion oder Ulzerationen im Darm werden nur sehr geringe Blutspiegel nachgewiesen.

Verteilung
Nach Gabe von 10 g Paromomycin-Base wurden als Maximalkonzentration im Serum 3,6 µg/ml ±3,0 µg/ml gefunden; die Halbwertszeit der Elimination betrug 2,6 Stunden. Der Zeitverlauf der Serumkonzentration konnte durch ein offenes Einkompartimentmodell beschrieben werden. Bei niereninsuffizienten Patienten sowie bei Früh- und Neugeborenen muss mit einer geringfügigen Verlängerung der Halbwertszeit gerechnet werden.

Biotransformation
Eine Metabolisierung im Organismus findet nicht statt.

Elimination
Die Elimination erfolgt überwiegend in unveränderter Form über den Gastrointestinaltrakt.
Resorbiertes Paromomycin wird überwiegend in unveränderter Form renal eliminiert.

Bioverfügbarkeit
Die Humatin Gelatinekapsel zerfällt im Darmsaft innerhalb von 4-5 Minuten. Die Magensaftverhältnisse spielen für die Auflösung der Kapsel keine Rolle. Daher kann Humatin auch ohne Gefahr einer Wirkungseinbuße an Patienten mit An- bzw. Subazidität gegeben werden.
Die systemische Bioverfügbarkeit von Paromomycin nach oraler Applikation ist gering. Dennoch ist Vorsicht bei ausgedehnten entzündlich blutenden Läsionen der Darmschleimhaut geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten. Wie bei anderen Aminoglykosiden kann auch Paromomycin ototoxisch und nephrotoxisch wirken sowie zu einer Erhöhung der Leberenzyme und zu toxischen und allergischen Blutbildveränderungen führen.

Aus einer *In-vitro*-Prüfung in Säugerzellen ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf toxische Wirkungen auf die Reproduktion oder Fertilität. Eine allfällig aufgetretene Hörschädigung wäre in diesen Studien allerdings unentdeckt geblieben. Es liegen keine Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie oder Ototoxikologie von Paromomycin vor. Studien zur Karzinogenität ergaben kein spezielles Risiko für Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Siliciumdioxid (hochdispers, wasserfrei)
Magnesiumstearat
Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid, E-171
Eisenoxid schwarz, rot und gelb, E-172
Drucktinte:
Schellack
Titandioxid, E-171
Simethicone
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid, E-527

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit in ungeöffneter Flasche: 5 Jahre
Nach Öffnen der Flasche: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

16 Hartkapseln in einer HDPE-Flasche mit LDPE-Sicherheitsverschluss

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 11.902

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Mai 1962
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Dezember 2008

10. STAND DER INFORMATION

02/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten