

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humatin® Pulvis

1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche enthält 1.428 mg Paromomycinsulfat, entsprechend 1.000 mg Paromomycin (700 I.E./mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Humatin Pulvis ist für folgende Erkrankungen bei Erwachsenen indiziert:

- Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Enzephalopathie
- Präoperative Reduktion der Darmflora

Humatin Pulvis ist für die Behandlung folgender Erkrankungen bei Erwachsenen sowie bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren indiziert:

- Therapie des nicht invasiven Amöbenbefalls des Darmlumens

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Erwachsene, die immer auf Paromomycin bezogen sind:

Prophylaxe der portosystemischen Enzephalopathie

Je nach Ausprägung der Symptomatik erhalten Erwachsene eine Tagesdosis von 1.000 bis 2.000 mg.

Therapie der portosystemischen Enzephalopathie (z. B. Präcoma und Coma hepaticum)

Je nach Schwere des Krankheitsbildes erhalten Erwachsene eine Tagesdosis von 35 (bis 75) mg Paromomycin pro kg Körpergewicht. In Ausnahmefällen kann die Tagesdosis bei intakter Nierenfunktion auf maximal 3.000 mg erhöht werden. Therapiedauer: 2 bis 6 Tage bzw. bis zum Abklingen der Symptomatik.

Bei bewusstseinsgetrübten Patienten kann die benötigte Dosis mittels einer Sonde gegeben werden.

Präoperative Reduktion der Darmflora

Während der letzten 2 präoperativen Tage täglich 4.000 mg Paromomycin

Bei orthograder Darmspülung können 8.000 bis 10.000 mg Paromomycin etwa 1 Stunde nach Beendigung der Spülung und ca. 12 Stunden vor dem geplanten Eingriff verabreicht werden.

Therapie des nicht invasiven 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.

Dosierungsbeispiel für die Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Enzephalopathie und die Behandlung des nicht invasiven Amöbenbefalls des Darmhohlraumes

Ein Patient mit 60 kg Körpergewicht und einer Tagesdosis von 25 mg/kg KG erhält eine Gesamttagesdosis von 1.500 mg Paromomycin. Hierzu wird der Inhalt von 2 Flaschen Humatin Pulvis mit jeweils 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Aus einer Flasche werden 5 ml mit einer Spritze abgesaugt und verworfen. Die verbleibenden 15 ml in den beiden Flaschen entsprechen dann 1.500 mg gelöstem Paromomycin.

Die Tagesdosis wird – soweit nicht für spezielle Indikationen anders empfohlen – auf mehrere Einzeldosen verteilt, in 6- bis 8-stündigen Intervallen gegeben.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz ist in der Regel nicht erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Resorbiertes Paromomycin wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Deshalb sollte Paromomycin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Therapie des nicht invasiven Amöbenbefalls des Darmlumens

Säuglinge, Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre erhalten eine Tagesdosis von 25 bis 35 mg/kg Körpergewicht über mindestens 5 Tage (auf 3 Einzeldosen verteilt).

Art der Anwendung

Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Enzephalopathie und Behandlung des nicht invasiven Amöbenbefalls des Darmhohlraumes

Der Inhalt einer Flasche Humatin Pulvis (1.000 mg Paromomycin) wird in 10 ml destilliertem Wasser, in physiologischer Kochsalz- oder Traubenzuckerlösung gelöst und kurz geschüttelt. Humatin Pulvis ist sehr gut wasserlöslich. Die Lösung kann dann unter Berücksichtigung der individuell erforderlichen Dosierung entweder direkt oral oder via Magen- oder Duodenalsonde gegeben werden. Die Lösung muss immer frisch zubereitet werden, da Paromomycin nur kurze Zeit haltbar ist. Die frisch zubereitete Lösung ist dunkel und kühl aufzubewahren (s. Abschnitt 6.3).

4.3 Gegenanzeigen

Paromomycin darf nicht angewendet werden

- bei erwiesener Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Paromomycin. Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Aminoglykosiden ist zu beachten.
- bei Früh- und Neugeborenen im Alter < 1 Monat, aufgrund unreifer Nierenfunktion, siehe Abschnitt 5.2
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in den Anwendungsgebieten „Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Enzephalopathie“ und „Präoperative Reduktion der Darmflora“, da keine Daten vorliegen.
- bei einer Vorschädigung des Vestibular- oder Cochleaoorgans
- bei Myasthenia gravis, Obstipation und Ileus
- in der Schwangerschaft und Stillzeit

Wegen der potenziellen Gefahr oto- und nephrotoxischer Nebenwirkungen darf Paromomycin nicht parenteral verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.9).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sofortiger Abbruch der Behandlung mit Paromomycin ist erforderlich bei:

- Auftreten von schweren, akuten Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) und seltenen Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Urtikaria)
- Auftreten von schweren, lang anhaltenden Diarrhoen während oder nach der Therapie (wegen der Möglichkeit einer Antibiotika-assoziierten pseudomembranösen Kolitis, die sofort behandelt werden muss)

Paromomycin sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Langzeittherapie mit Paromomycin (z. B. als Prophylaktikum hepatischer Enzephalopathien)
- Patienten mit Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt
- ausgedehnten entzündlich blutenden Läsionen der Darmschleimhaut (wegen geringer systemischer Resorption von Paromomycin)

Es wird empfohlen, bei den oben genannten Patientengruppen die Hörfunktion regelmäßig zu überprüfen und bei gleich bleibender Initialdosis die Erhaltungsdosis ggf. zu reduzieren.

Langfristige oder wiederholte Anwendung kann zu Superinfektionen mit resistenten Keimen und Sprosspilzen führen.

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 Medikamenten. 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.

Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten besonders überwacht werden, die gleichzeitig oder anschließend mit potenziell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden, wie z. B. Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin, Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Paromomycin kontraindiziert. Da eine systemische Wirkung nicht vollständig auszuschließen ist, 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.

Stillzeit

Da der Übergang in die Muttermilch ungeklärt ist, sollte unter einer Behandlung mit Paromomycin auf das Stillen verzichtet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind breiige Stuhlentleerung und Durchfall. Ferner wurden für Paromomycin als schwerwiegende Nebenwirkungen Hypersensitivitätsreaktionen und Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Kolitis berichtet.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: breiige Stuhlentleerungen, Durchfall
Selten: Malabsorptionssyndrom
Nicht bekannt: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe, Magen- oder Bauchschmerzen, Pankreatitis

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Hypersensitivitätsreaktionen, wie z. B. Urtikaria
Nicht bekannt: schwere, akute Hypersensitivitätsreaktionen, wie z. B. Anaphylaxie

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Eosinophilie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: ungeklärte Hämaturie

Nebenwirkungen von Antibiotika (Klassen-effekt)

Beim Auftreten von schweren, lang anhaltenden Diarrhoen während oder nach der Therapie mit Paromomycin kann sich dahinter eine Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Kolitis verbergen, die sofort behandelt werden muss.

Nach Feststellung (Diagnose) einer pseudomembranösen Enterokolitis ist ärztlicherseits ein Abbruch der Behandlung mit Humatin Pulvis zu erwägen und eine angemessene Behandlung einzuleiten (Einnahme von speziellen Antibiotika/ Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

c) Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Bei Auftreten von seltenen Hypersensitivitätsreaktionen, wie z. B. Urtikaria und schweren, akuten Hypersensitivitätsreaktionen, wie z. B. Anaphylaxie, muss die Therapie mit Paromomycin sofort abgebrochen, und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

d) 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Da Paromomycin bei intakter Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts kaum in den Blutkreislauf resorbiert wird, ist bei einer geringen Überdosierung von Humatin Pulvis kaum mit Vergiftungserscheinungen zu rechnen (siehe aber bezüglich der Möglichkeit der Ototoxizität Abschnitt 4.3).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

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

ATC-Code

A07AA06

Wirkmechanismus

Wie andere Aminoglykoside wirkt Paromomycin bakterizid. Es hemmt die Proteinsynthese empfindlicher Keime, indem es an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosome 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 Metabolite 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.

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.

Grenzwerte

Es werden für Paromomycinsulfat die nachfolgend aufgeführten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) vorgeschlagen:

Erreger	MHK
Sensitive Keime	≤ 2 mg/l
Keime mit mittlerer Empfindlichkeit	keine Daten verfügbar
Resistente Keime	keine Daten verfügbar

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

Nach Gabe von 10 g Paromomycin lagen die aus den Serumspiegelverläufen berechneten Maximalkonzentrationen im Mittel bei $3,6 \mu\text{g/ml} \pm 3,0 \mu\text{g/ml}$; die Halbwertszeit der Elimination betrug 2,6 Stunden; der Zeitverlauf der Serumkonzentration konnte durch ein offenes Einkompartimentmodell beschrieben werden. Eine Metabolisierung im Organismus findet nicht statt. Die Elimination erfolgt überwiegend in unveränderter Form über den Gastrointestinaltrakt. Resorbiertes Paromomycin wird überwiegend in unveränderter Form renal eliminiert.

Bei niereninsuffizienten Patienten sowie bei Früh- und Neugeborenen muss mit einer Verlängerung der Halbwertszeit von resorbiertem Paromomycin gerechnet werden.

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 unbekannt 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.

Es liegen keine Untersuchungen zur Reproduktionstoxikologie, Kanzerogenität, Sicherheitspharmakologie oder Ototoxikologie vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 4 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das zubereitete Produkt sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen sollten, es sei denn, die Herstellung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Lösung sollte immer frisch zubereitet werden, und Reste der Lösung sind zu werfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Flaschen zu je 1.000 mg Paromomycin N 1

Packung mit 100 Flaschen zu je 1.000 mg Paromomycin Klinikpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMERN

40332.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Dezember 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt