

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Humatin 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 375,10 mg de paromomicina sulfato equivalentes a 250 mg de paromomicina base.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula con tapa marrón y cuerpo amarillo, conteniendo un polvo de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Humatin cápsulas duras está indicado en niños y adultos para:

- Tratamiento de la amebiasis intestinal aguda y crónica no invasiva.

Humatín cápsulas duras está indicado en adultos para:

- Tratamiento y profilaxis de la encefalopatía portosistémica.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Indicación	Pauta posológica	Duración del tratamiento
Amebiasis intestinal no invasiva	25 – 35 mg/kg/día, divididos en 3 dosis	Durante 5 días
Encefalopatía portosistémica	4 g/día, divididos en 2-4 dosis	Durante 5 a 6 días

Pacientes con insuficiencia hepática

Por lo general, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

La paromomicina que se absorbe en el torrente sanguíneo se elimina principalmente a través de los riñones (filtración glomerular). Por tanto, la paromomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes

Amebiasis intestinal no invasiva: la dosis total diaria es de 25 a 35 mg/kg de peso corporal (dividida en 3 dosis) durante 5 días.

El uso de cápsulas enteras puede no ser adecuado para proporcionar las dosis exactas de mg/kg necesarias para el tratamiento de niños.

Forma de administración

Humatin 250 mg cápsulas duras se administra por vía oral, preferentemente junto con las comidas.

Las cápsulas de sulfato de paromomicina solo deben usarse en adultos, adolescentes y niños que puedan tragar cápsulas.

La cápsula debe administrarse entera.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los agentes antibacterianos de la familia de los aminoglucósidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estreñimiento, íleo paralítico u obstrucción intestinal.
- Daño previo a los órganos vestibulares o cocleares (*tinnitus*, vértigo o pérdida de audición)
- Presencia de *miastenia gravis*.
- Durante el embarazo y la lactancia

Debido al peligro potencial de efectos secundarios oto y nefrotóxicos, paromomicina no debe administrarse sin pasar por el tracto gastrointestinal (por vía parenteral).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos y ototóxicos, pero el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad es muy reducido cuando se administran por vía oral, debido a que la absorción a través del tracto gastrointestinal es prácticamente nula. No obstante, en presencia de lesiones ulcerativas del tracto gastrointestinal, la absorción oral de paromomicina puede verse anormalmente incrementada, con el consiguiente incremento del riesgo de toxicidad. Por tanto, paromomicina debe administrarse con precaución en pacientes con lesiones ulcerativas en el tracto gastrointestinal y se recomienda realizar comprobaciones auditivas periódicas y monitorizar la función renal.

También se recomienda monitorizar la función auditiva y renal en el caso de tratamientos prolongados, en pacientes con insuficiencia renal.

La aparición de signos de ototoxicidad (mareo, vértigo, *tinnitus*, zumbidos en los oídos y pérdida de audición) o de nefrotoxicidad, puede requerir un ajuste de la dosis o incluso considerar la suspensión del tratamiento.

Debe evitarse la administración concomitante con medicamentos nefrotóxicos y/o ototóxicos (tales como anfotericina B, diuréticos del asa, cisplatino y otros), ya que se puede potenciar la toxicidad (ver sección 4.5).

El bloqueo neuromuscular es una complicación rara asociada al uso de antibióticos aminoglucósidos debido a su potencial efecto tipo *curare* sobre la unión neuromuscular. Aunque la absorción sistémica de paromomicina cuando se administra por vía oral es muy reducida, debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos musculares, tales como *miastenia gravis* o parkinson, y/o cuando se administre de forma concomitante con medicamentos anestésicos o bloqueantes neuromusculares, especialmente en pacientes en los que se espera una mayor absorción sistémica de paromomicina (ver sección 4.5).

Al igual que con otros antibióticos, la administración a largo plazo o repetida de paromomicina puede conducir a la aparición de sobreinfecciones con patógenos resistentes. En caso de sobreinfección por microorganismos no sensibles, debe suspenderse la administración e instaurarse el tratamiento adecuado.

Como ocurre con casi todos los antibacterianos, la aparición de diarrea, particularmente si es intensa, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con paromomicina, puede ser manifestación de colitis pseudomembranosa. Si existe sospecha de colitis pseudomembranosa, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Humatin y los pacientes deberán ser tratados con medidas de soporte y/o terapia específica adecuadas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existe una resistencia cruzada total entre paromomicina y kanamicina o entre paromomicina y neomicina, y una resistencia cruzada parcial entre paromomicina y estreptomycinina.

La paromomicina puede reducir de forma significativa la absorción de metotrexato, (ver sección 4.4).

Debe evitarse la administración concomitante de Humatin con medicamentos nefrotóxicos y/o ototóxicos (tales como anfotericina B, diuréticos del asa, cisplatino y otros), ya que se puede potenciar la toxicidad (ver sección 4.4).

Debe evitarse el uso combinado o secuencial de Humatin con medicamentos bloqueantes neuromusculares y anestésicos, ya que la asociación con estos medicamentos potencia el efecto sobre la placa neuromuscular, pudiendo aparecer parálisis flácida, debilidad de la musculatura respiratoria y midriasis, especialmente en pacientes en los que se espera una mayor absorción oral de paromomicina y en tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los aminoglucósidos atraviesan la barrera placentaria y, en consecuencia, pueden producir daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. De hecho, se han descrito casos de sordera congénita

bilateral irreversible en niños cuyas madres habían sido tratadas con estreptomicina durante el embarazo. Aunque no se han comunicado casos de reacciones adversas graves en fetos o recién nacidos de madres tratadas con otros aminoglucósidos, y pese a que la biodisponibilidad oral de paromomicina es prácticamente nula, no se puede descartar completamente el riesgo de embriotoxicidad/teratogenicidad. Por lo tanto, Humatin no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

No se tienen datos sobre la excreción de paromomicina por la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Humatin durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos acerca del efecto de Humatin sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado con el uso de Humatin. Se han ordenado siguiendo la clasificación por órganos de la convención MedDRA. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

La reacción adversa más frecuente descrita con el uso de Humatin 250 mg cápsulas duras es la diarrea.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Cefalea ² , mareo ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Heces blandas y diarrea ²
	Raras	Anorexia, náuseas ² , vómitos, calambres gástricos, dolor abdominal ² o de estómago, síndrome de malabsorción
	Muy raras	Pancreatitis
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Hematuria no filiada

¹ En tales casos, se interrumpirá inmediatamente la administración de paromomicina y se adoptarán las medidas de emergencia oportunas (por ej. antihistamínicos).

² Aparecen especialmente cuando se sobrepasan los 3 g diarios.

En pacientes con una absorción anormalmente elevada se han notificado casos de nefrotoxicidad (oliguria, albuminuria, hematuria) y ototoxicidad (vértigo, *tinnitus* e hipoacusia).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Como la absorción oral de paromomicina es muy reducida, el riesgo de aparición de signos de intoxicación por sobredosificación es muy reducido. En el caso de una absorción anormalmente elevada podría aparecer sordera y/o alteraciones del equilibrio, insuficiencia renal y parálisis respiratoria. En caso de aparición de síntomas de intoxicación, se recomienda suspender el tratamiento e instaurar medidas de soporte adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiarreicos, Agentes Antiinflamatorios/Antiinfeciosos intestinales. Antiinfeciosos intestinales. Código ATC: A07AA06.

Paromomicina es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro, producido a partir de cultivos de *Streptomyces rimosus* var. *paromomycinus*, estructuralmente similar a la neomicina, estreptomycinina y kanamicina. El espectro de acción incluye diversas especies de protozoos, especialmente *Entamoeba histolytica*, la gran mayoría de bacterias gramnegativas aerobias, con la excepción de *Pseudomonas aeruginosa*, algunas bacterias grampositivas, principalmente *Staphylococcus aureus* y *S. epidermitis* y algunas especies de cestodos, principalmente *Taenia saginata* y *T. solium*.

Mecanismo de acción

Al igual que otros aminoglucósidos, paromomicina tiene efecto bactericida. Paromomicina actúa inhibiendo la síntesis proteica mediante su unión irreversible a la subunidad ribosómica 30S. Esta unión interfiere con el complejo de iniciación entre el ARNm y la subunidad 30S, causando una lectura defectuosa del código genético que da lugar a la síntesis de proteínas no funcionales.

El mecanismo más frecuente de resistencia es la mediada por plásmidos, que permite que la bacteria metabolice paromomicina por intervención de las enzimas acetiltransferasa, fosfotransferasa y adeniltransferasa. Los metabolitos de paromomicina resultantes pueden competir con la paromomicina inalterada por el transporte intracelular, pero no bloquean la síntesis proteica ribosómica de las bacterias.

Una permeabilidad reducida de la membrana celular (interna) citoplasmática de las bacterias también puede conducir a la aparición de resistencia, al impedirse el acceso de paromomicina hasta su lugar de acción y, en raras ocasiones, paromomicina puede perder su eficacia debido a cambios en el lugar de unión al ribosoma.

Existe resistencia cruzada entre paromomicina, neomicina y kanamicina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las cápsulas de gelatina se disuelven en los fluidos intestinales a los 4-5 minutos. Los componentes del jugo gástrico no tienen ningún papel en la disolución de la cápsula. Por esta razón, paromomicina puede administrarse a pacientes con anacidez o subacidez sin daño o pérdida alguna de eficacia.

Administrada por vía oral, la biodisponibilidad sistémica de paromomicina es baja. No obstante, se tendrá precaución en caso de lesiones hemorrágicas inflamatorias extensas de la mucosa intestinal.

Distribución

Las concentraciones máximas medias tras la administración de 10 g de paromomicina, calculadas a partir de las curvas de concentración sérica, fueron de $3,6 \mu\text{g/ml} \pm 3,0 \mu\text{g/ml}$, siendo la semivida de eliminación 2,6 horas; la curva de concentración sérica-tiempo descrita seguía un modelo monocompartimental abierto.

Metabolismo

Paromomicina no se metaboliza en el organismo.

Eliminación

Prácticamente el 100% de la dosis administrada se elimina por heces en forma inalterada. Una pequeña fracción de la dosis administrada (alrededor del 0,1%) puede eliminarse por vía renal. En pacientes con insuficiencia renal debe anticiparse la existencia de una semivida prolongada

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Paromomicina es un representante característico del grupo de los antibióticos aminoglucósidos, con muy baja toxicidad. En los estudios de toxicidad aguda se ha demostrado que la DL_{50} por vía oral en ratones supera los 2000 mg/kg. Los estudios de toxicidad prolongada realizados con administración repetida de dosis de paromomicina por vía oral revelaron la ausencia de efectos tóxicos hematológicos, analíticos sanguíneos y organohistopatológicos. Incluso después del tratamiento prolongado durante 7 semanas, dosis de hasta 770 mg/kg en ratas y hasta 400 mg/kg en monos de paromomicina fueron bien toleradas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Estearato de magnesio,
sílice coloidal anhidra.

Composición de la cápsula:

Gelatina,
dióxido de titanio (CI = 77891) (E-171),
óxido de hierro amarillo (CI = 77492) (E 172),
óxido de hierro rojo (CI = 77491) (E 172),
óxido de hierro negro (CI = 77499) (E 172),
1-butanol,
goma Shellac,
laca Shellac,
alcohol isopropílico,
amoniaco,

propilenglicol,
Antifoam C.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura ambiente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de PEAD, con tapón de polietileno de baja densidad.
Cada envase contiene 8 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa, 20 B.
Parque Empresarial La Moraleja.
28108 Alcobendas. Madrid
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

36.795

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/octubre/1961
Fecha de la última renovación: 01/04/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>