

Fachinformation Urol[®] methin

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Urol[®] methin 500 mg Filmtabletten

2. Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 500 mg Methionin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten zum Einnehmen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Harnansäuerung mit dem therapeutischen Ziel:

- Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin (pH 4 - 6) z. B. Ampicillin, Carbenicillin, Nalidixinsäure, Nitrofurane
- Vermeidung der Steinneubildungen bei Phosphatsteinen (Struvit, Carbonatapatit, Brushit)
- Hemmung des Bakterienwachstums.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

3-mal täglich 1 - 2 Filmtabletten (entsprechend 3 x 0,5 - 1 g Methionin täglich).

Bei nicht Azidose-gefährdeten Patienten kann in besonderen Fällen und unter Kontrolle von Leberenzymen, Lipidstatus und Mineral-Haushalt die Dosierung bis auf 6 g/Tag erhöht werden.

Therapeutisch angestrebt wird ein pH-Wert des Urins kleiner pH 6. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Wirkung von Urol[®] methin erst nach 5 – 6 Tagen eintritt.

Urol[®] methin wird nicht empfohlen bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Die Filmtabletten werden mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Die Anwendungsdauer von Urol[®] methin richtet sich ausschließlich nach der therapeutischen Notwendigkeit.

Urol[®] methin ist gluten- und lactosefrei.

4.3 Gegenanzeigen

Urol[®] methin darf bei Überempfindlichkeit gegen Methionin, den Wirkstoff von Urol[®] methin, oder einen der sonstigen Bestandteile Urol[®] methin nicht angewendet werden.

Urol[®] methin darf nicht angewendet werden bei:

- angeborene Homocystinurie
- Harnsäure- und Cystinsteinleiden
- Niereninsuffizienz
- Oxalose
- Hypothyreose
- metabolische Azidose, renale tubuläre Azidose

- Mangel an Methionin-Adenosyltransferase, Folsäure, den Vitaminen B2, B6 oder B12.

Wegen der Gefahr der Synthese neurotoxischer Mercaptane im bakteriellen Stoffwechsel sollte Patienten mit Leberinsuffizienz oder hepatogener Enzephalopathie kein Methionin verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei mehr als 4-wöchiger Anwendung von Urol[®] methin bzw. Tagesdosen von > 3 g Methionin (> 6 Tabletten Urol[®] methin täglich) sollten regelmäßig die Serum-Transaminasen (ASAT, ALAT), der Lipidstatus und Mineralhaushalt, bei Azidosegefährdeten Patienten zusätzlich der Säure-Basen-Haushalt kontrolliert werden.

Bei einem Mangel an Folsäure, Vitamin B2, B6 und/oder B12 kann es unter der Behandlung mit Methionin zu einer Erhöhung des Homocysteinspiegels im Plasma kommen. Eine Hyperhomocysteinämie kann als unabhängiger Risikofaktor der Atherogenese angesehen werden. Bei einer Langzeitanwendung von Urol[®] methin ist daher auf eine ausreichende nutritive Versorgung mit Folsäure und B-Vitaminen zu achten; ggf. sollte eine Supplementierung erfolgen.

Wegen möglicher Erhöhung des Homocystein-Plasmaspiegels sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine Behandlung mit Urol[®] methin nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneistoffe, die zur Erhöhung des Homocysteinspiegels führen (z.B. L-Dopa, Methotrexat, Antiepileptika, Colestyramin, Nicotinsäure), dürfen nicht zusammen mit Urol[®] methin eingenommen werden.

Urol[®] methin kann zu einer Abschwächung der Wirksamkeit von L-Dopa führen.

Arzneistoffe mit Wirkungsoptimum im sauren Urin (pH 5 - 6), wie z. B. Penicilline, Sulfonamide, Nitrofurane und Nalidixinsäure können in ihrer Wirkung verstärkt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Methionin während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

| Systemorganklasse | sehr häufig | häufig | gelegentlich | selten | sehr selten | nicht bekannt |
|---|-------------|--------|--------------|--------|-------------|---------------------|
| Erkrankungen des Nervensystem | | | | | | Schläfrigkeit |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | Erbrechen, Übelkeit |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | Reizbarkeit |

Bei Azidose-gefährdeten Patienten ist eine Verschiebung des Blut-pH-Wertes in den sauren Bereich möglich.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen sind nicht bekannt.

Bei einer langfristigen Überdosierung (über 15 g/Tag) können Organatrophien sezernierender Organe, wie Parotis, Glandula submaxillaris und Glandula sublingualis auftreten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Harnansäuernde Mittel

ATC- Code: G04BA

Methionin gehört zu den essentiellen Aminosäuren und ist als solche ein wichtiger Proteinbaustein für den menschlichen Organismus. Der gesunde Erwachsene benötigt eine Tagesmenge von 0,07 mmol/kg KG (ca. 0,5 g/Tag). Methionin ist außerdem die einzige essentielle Aminosäure, die Schwefel im Molekül enthält. Die Bereitstellung von Methionin (als Schwefeldonator) in ausreichender Menge ist Voraussetzung für die Biosynthese der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein. Methionin wird durch die Methionin-Adenosyltransferase aktiviert. Als wichtigstes Stoffwechselprodukt wird daraus Cystein gebildet, aus dem durch Oxidation und Decarboxylierung Taurin gebildet werden kann, das als Konjugat mit Gallensalzen biliär ausgeschieden wird. Quantitativ wichtiger ist der Abbau zu Pyruvat und Schwefelwasserstoff, der zu Sulfat oxidiert wird.

Nach Gabe von 6 g Methionin täglich werden über 70 % des Sulfats renal eliminiert. Bei der Oxidation von Schwefelwasserstoff entstehen Protonen, die zusammen mit dem Sulfat über den Urin ausgeschieden werden. Dieser physiologische Prozess ist die Grundlage der harnansäuernden Wirkung von Methionin.

Der harnansäuernde Effekt von Methionin

- verbessert die Steinlöslichkeit und ist ein wesentliches Prinzip zur Vermeidung von Steinneubildungen bei Phosphatsteinen (Struvit, Carbonatapatit, Brushit)
- bewirkt eine Verschiebung des alkalischen Urin-pH-Wertes zurück in den physiologischen Bereich. Dies führt zu einer Hemmung des Keimwachstums (bakteriostatische Wirkung)
- verbessert die Wirkung von Antibiotika, für deren therapeutischen Erfolg ein Wirkungsoptimum im sauren Urinmilieu (pH 4 - 6) erforderlich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/ Verteilung

Methionin wird vor allem im mittleren Dünndarm von der Mucosazelle über ein Trägerprotein, das bevorzugt neutrale Aminosäuren transportiert, nahezu quantitativ aufgenommen. Von der Mucosazelle wird Methionin ins Blut abgegeben und gelangt über die Portalvene zur Leber, wo je nach Erfordernis physiologisch wirksame Stoffwechselprodukte gebildet werden.

Metabolismus / Elimination

Als wichtigstes Stoffwechselprodukt wird daraus Cystein gebildet, aus dem durch Oxidation und Decarboxylierung Taurin entsteht, das als Konjugat mit Gallensalzen biliär ausgeschieden wird. Beim Vorliegen eines Methionin-Adenosyltransferase-Mangels ist die Ausscheidung von Methionin erheblich vermindert. Durch Transaminierung entstehen vermehrt möglicherweise neurotoxische Metaboliten wie Methanthiol. Bei Mangel an Folsäure und/oder den Vitaminen B2, B6 oder B12 können erhöhte Methionindosen zur Akkumulation von als atherogen geltendem Homocystein führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Methionin wurde nicht in einem systematischen toxikologischen Prüfprogramm untersucht.

Von klinischer Relevanz sind neuere Studien an Ratten und Kaninchen, die zeigen, dass orale Gaben von Methionin (200 mg/kg bzw. 0,3% im Futter) zu erhöhten Plasmaspiegeln des toxischen Metaboliten Homocystein führen und im Zuge dessen zu pathologischen Veränderungen der Aorta in Form von atherosklerotischen Plaques oder Verdickungen der Intima. Nach derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Diskussion schädigt Homocystein das Gefäßendothel infolge von oxidativem Stress, erhöht das thromboembolische Risiko und fördert die Oxidation von LDL-Cholesterin, was als Hauptursache für die Entwicklung pathologischer atherosklerotischer Veränderungen angesehen wird. Insgesamt ergibt sich aus den bisher vorliegenden Daten, dass erhöhte Homocystein-Plasmaspiegel bei der therapeutischen Anwendung von Methionin unbedingt zu vermeiden sind (siehe hierzu auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Es gibt keine relevanten Hinweise auf eine genotoxische Wirkung von Methionin bzw. seines Metaboliten Homocystein. Langzeituntersuchungen zu tumorigenen Eigenschaften von Methionin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

Methionin ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Es liegen keine Daten zu Wirkungen hoher Dosen auf die Fertilität und die peri- und postnatale Entwicklung vor. Die verfügbaren Untersuchungen zur Embryotoxizität an verschiedenen Tierarten belegen, dass Dosierungen von 43 bzw. 75 mg/kg/Tag während der Organogeneseperiode und bis zu 187 mg/kg an einzelnen Tagen innerhalb dieses Zeitraums im Tierversuch keine Schädigungen des Embryos hervorrufen. Toxische Effekte (überwiegend Embryoletalität) traten bei Ratten auf, die Methionin in Dosierungen von ca. 1000 – 1400 mg/kg/Tag mit dem Futter erhielten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Simeticon – Methylcellulose – Sorbinsäure (Ph.Eur.), Hypromellose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Modifizierte Maisstärke, Poly(ethylacrylat-methylmethacrylat) (2:1), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30 (N1) und 100 Filmtabletten (N3), Packungen mit 200 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 03 51 / 3 36 33
Fax: 03 51/ 3 36 34 40
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. Zulassungsnummer

41163.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

06.01.2000 / 15.06.2005

10. Stand der Information

November 2007

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig