

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Acimethin® 500 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Methionin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, gewölbte Filmtabletten von mattrotter bis grauroter Farbe mit weißem Tablettenkern.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Acimethin wird angewendet als harnansäuernde Substanz:

- mit bakteriostatischer Wirkung bei Harnwegsinfektionen, auch zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen
- zur Optimierung der Wirkung von Antibiotika mit Wirkungsoptimum im sauren Urin (pH 4–6): z. B. Ampicillin, Carbenicillin, Sulfonamiden, Nalidixinsäure, Nitrofurantoin
- zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen (Struvit, Karbonatapatit, Brushit)

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Im Allgemeinen genügen 3-mal täglich 1–2 Filmtabletten. Um eine schnelle Harnansäuerung zu erreichen, ist es sinnvoll, die Therapie mit 3-mal täglich 2 Filmtabletten zu beginnen. In besonderen Fällen kann bei nicht Azidose-gefährdeten Patienten die Dosierung noch weiter erhöht werden.

Therapeutisch angestrebt wird ein pH-Wert des Urins kleiner pH 6. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Wirkung von Acimethin auch erst nach 5–6 Tagen eintreten kann.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit vor den Mahlzeiten eingenommen.

Die Anwendungsdauer richtet sich ausschließlich nach der therapeutischen Notwendigkeit.

4.3 Gegenanzeigen

Acimethin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Homocysteinurie
- Harnsäure- und Zystinsteinleiden
- Niereninsuffizienz
- Oxalose
- Methionin-Adenosyltransferase-Mangel
- metabolischer (z. B. renal-tubulärer) Azidose
- Säuglingen

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

Zur Anwendung von Acimethin bei Kindern liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Acimethin sollte deshalb bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Unter einer hypothyreoten Stoffwechsellage kann der Homocysteinplasmaspiegel erhöht sein. Deshalb ist vor einer Behandlung mit Methionin die Schilddrüsenfunktion zu überprüfen.

Unter Methioninbelastung kann es zu einer erhöhten Calciumausscheidung im Urin (Hypercalciurie) kommen. Bei Langzeitbehandlung mit Acimethin ist deshalb auf eine regelmäßige Kontrolle des Mineralhaushalts zu achten.

Bei Azidose-gefährdeten Patienten sollte die langfristige Behandlung mit Acimethin unter regelmäßiger Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes im Blut erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Wirkstoffen (z. B. Ampicillin, Carbenicillin, Sulfonamide, Nitrofurantoin, Nalidixinsäure), die durch die Ansäuerung des Harns in der Niere verstärkt rückresorbiert werden, kann es über eine Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit zu einer Wirkungsverstärkung kommen. Die gleichzeitige Verabreichung von Levodopa und Methionin kann zu einer Verschlechterung der Wirksamkeit von Levodopa bei Patienten mit Morbus Parkinson führen. Eine erhöhte Dosierung von Methionin sollte bei diesen Patienten vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Acimethin sollte Schwangeren und Stillenden nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

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

Acimethin hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Verschiebungen des Blut-pH-Wertes bei Azidose-gefährdeten Patienten in den sauren Bereich.

Die Einnahme von Acimethin kann zu Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Schläfrigkeit und Reizbarkeit führen.

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

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: physiologisches Urologikum; harnansäuerndes Mittel
ATC-Code: G04BA04

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 Schwefeldonor) in ausreichender Menge ist die 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 ausgeschieden. 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
- verringert die Adhäsion pathogener Bakterien an den Urothelzellen
 - verbessert die Steinlöslichkeit und ist ein wesentliches Prinzip zur Vermeidung von Steinneubildungen bei Phosphatsteinen (Struvit, Karbonatapatit, 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 Milieu (pH 4–6) erforderlich ist

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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. Nach Einmalgabe werden maximale Plasmawerte nach ca. 30 min erreicht. In den folgenden 2 Stunden fällt der Plasmaspiegel steil ab. Methionin gelangt über die Portalvene zur Leber, wo, je nach Erfordernis, physiologisch wirksame Stoffwechselprodukte gebildet werden. 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. Beim Vorliegen eines Methionin-Adenosyltransferase-Mangels ist die Ausscheidung von Methionin erheblich gemindert. Durch Transaminierung entstehen möglicherweise neurotoxische Metaboliten wie Methanthiol.

Die Clearance ist bei zirrhotischen und niereninsuffizienten Patienten vermindert. Daher ist bei leberinsuffizienten Patienten die Gefahr der Bildung toxischer Metaboliten und bei niereninsuffizienten Patienten die der metabolischen Azidose erhöht.

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 dem derzeitigen 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 „Besondere 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.

Reproduktionstoxizität

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 des Zeitraums im Tierversuch keine Schädigungen des Embryos hervorrufen. Toxische Effekte (überwiegend Embryoletalität) traten bei Ratten auf, die Methionin in Dosierungen von ca. 1.000–1.400 mg/kg/Tag mit dem Futter erhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K30,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich],
Crospovidon,
Siliciumdioxid,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.),
Mikrokristalline Cellulose,
Macrogol (6000),
Talkum,
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.),
Titandioxid (E 171),
Eisen(III)-oxid (E 172),
Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 25 Filmtabletten
Packung mit 50 Filmtabletten
Packung mit 100 Filmtabletten

Indikatorpapier und Tabelle

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6263277.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Oktober 2004

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt