

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****Methionin AL 500**

Methionin 500 mg pro Filmtablette

Wirkstoff: Methionin

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Filmtablette enthält: 500 mg Methionin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

Orangebraune, längliche Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

**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 Steinneubildung bei Phosphatsteinen (Struvit, Karbonatapatit, Brushit).
- Hemmung des Bakterienwachstums.

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung**

3-mal täglich 1–2 Filmtabletten Methionin AL 500 (entspr. 3-mal 0,5–1 g Methionin täglich).

Bei nicht Azidose gefährdeten Patienten kann in besonderen Fällen die Dosierung bis auf 10 g pro Tag erhöht werden.

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

**Art der Anwendung**

Die Filmtabletten werden mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

**Dauer der Anwendung**

Die Anwendungsdauer richtet sich ausschließlich nach der therapeutischen Notwendigkeit.

**4.3 Gegenanzeigen**

Methionin AL 500 darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Methionin oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.
- bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen (Homocysteinurie).
- bei Harnsäure- und Cystinsteinleiden.
- bei Niereninsuffizienz.
- bei Oxalose (vermehrte Ablagerungen von Calciumoxalatkrystallen im Nierengewebe und/oder anderen Organen).
- bei Methionin-Adenosyltransferase-Mangel.
- bei metabolischer Azidose.
- bei renaler tubulärer Azidose.
- von Säuglingen.

Wegen der Gefahr der Synthese neurotoxischer Mercaptane im bakteriellen Stoffwechsel soll bei Patienten mit Leberinsuffizienz

oder hepatogener Enzephalopathie kein Methionin verabreicht werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Bei einem Mangel an Folsäure, Vitamin B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und/oder B<sub>12</sub> kann es unter der Behandlung mit Methionin zu einer Erhöhung des Homocystein-Plasmaspiegels kommen. Eine Hyperhomocysteinämie kann als ein unabhängiger Risikofaktor der Atherogenese angesehen werden. Bei einer Langzeitanwendung von Methionin AL 500 ist daher auf eine ausreichende nutritive Versorgung mit Folsäure und B-Vitaminen zu achten. Gegebenenfalls sollte eine Supplementierung erfolgen.

Unter einer hypothyreoten Stoffwechsellaage kann der Homocystein-Plasmaspiegel erhöht sein. Deshalb ist vor einer Behandlung mit Methionin die Schilddrüsenfunktion zu überprüfen.

Unter Methioninbehandlung kann es zu einer erhöhten Kalziumausscheidung im Urin (Hyperkalzurie) kommen. Bei Langzeitbehandlung mit Methionin AL 500 ist deshalb auf eine regelmäßige Kontrolle des Mineralhaushaltes zu achten.

Bei Azidose gefährdeten Patienten sollte die langfristige Behandlung mit Methionin AL 500 unter regelmäßiger Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes im Blut erfolgen.

**Kinder**

Zur Anwendung von Methionin AL 500 bei Kindern liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Methionin AL 500 sollte deshalb bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Methionin AL 500 kann zur Verschlechterung der Wirksamkeit von L-Dopa bei Patienten mit Morbus Parkinson führen. Eine erhöhte Dosierung von Methionin sollte bei diesen Patienten vermieden werden.

Methionin AL 500 kann die Wirkung von Wirkstoffen wie z.B. Penicilline, Sulfonamide und Nalidixinsäure verstärken.

**4.6 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 Abschnitt 5.3).

Methionin AL 500 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**

Es sind keine Auswirkungen bekannt.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

*Sehr häufig* (≥ 1/10)*Häufig* (≥ 1/100 bis < 1/100)*Gelegentlich* (≥ 1/1000 bis < 1/100)*Selten* (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)*Sehr selten* (< 1/10 000)*Häufigkeit nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).**Untersuchungen***Häufigkeit nicht bekannt:* Bei Azidose gefährdeten Patienten kann es zur Verschiebung des Blut-pH-Wertes in den sauren Bereich kommen.**Erkrankungen des Nervensystems***Häufigkeit nicht bekannt:* Schläfrigkeit, Reizbarkeit.**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***Häufigkeit nicht bekannt:* Erbrechen, Übelkeit.**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 Klassifizierung**  
Urologikum

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:

- verbessert die Steinlöslichkeit und ist ein wesentliches Prinzip zur Vermeidung von Steinneubildung 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 Urinmilieu (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 und 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-Adenosyl-transferase-Mangels ist die Ausscheidung von Methionin erheblich vermindert. Durch Transaminierung entstehen vermehrt möglicherweise neurotoxische Metaboliten wie Methanthiol.

## 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 auch Abschnitt 4.4).

### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Es gibt keine relevanten Hinweise auf eine genotoxische Wirkung von Methionin bzw. seines Metaboliten Homocystein. Langzeit-

untersuchungen 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 dieses Zeitraumes 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

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Crospovidon, Hyprolose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Bliesterpackungen  
OP mit 50 Filmtabletten  
OP mit 100 Filmtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
89150 Laichingen

Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

## 8. Zulassungsnummer

38014.00.01

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. August 1996/02. April 2002

## 10. Stand der Information

Mai 2014

## 11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin