

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Methionin

1 Filmtablette enthält 500 mg Methionin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Pkt. 6.1

3. Darreichungsform

Filmtablette

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 (entsprechend 3-mal 0,5–1 g Methionin täglich).

Bei nicht Azidose-gefährdeten Patienten kann in besonderen Fällen die Dosierung bis auf 10 g/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.

Die Filmtabletten werden mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Die Anwendungsdauer richtet sich ausschließlich nach der therapeutischen Notwendigkeit.

4.3 Gegenanzeigen

Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile von Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten.

Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen (Homozysteinurie), Harnsäure- und Zystinsteinleiden, bei Niereninsuffizienz, bei Oxalose (vermehrte Ablagerungen von Calciumoxalatkristallen im Nierengewebe und/oder anderen Organen), Methionin-Adenosyltransferase-Mangel, metabolischer Azidose, renaler tubulärer Azidose sowie bei Säuglingen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der Gefahr der Synthese neurotoxischer Mercaptane im bakteriellen Stoffwechsel soll bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder hepato gener Enzephalopathie kein Methionin verabreicht werden.

Zur Anwendung von Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten bei Kindern liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten sollten deshalb bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Bei einem Mangel an Folsäure, Vitamin B₂, B₆ und/oder B₁₂ kann es unter der Behandlung mit Methionin zu einer Erhöhung des Homocysteinplasmaspiegels kommen. Eine Hyperhomocysteinämie kann als ein unabhängiger Risikofaktor der Atherogenese angesehen werden. Bei einer Langzeitanwendung von Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten 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 Homocysteinplasmaspiegel erhöht sein. Deshalb ist vor einer Behandlung mit Methionin die Schilddrüsenfunktion zu überprüfen.

Unter Methioninbelastung kann es zu einer erhöhten Kalziumausscheidung im Urin (Hyperkalzurie) kommen. Bei Langzeitanwendung mit Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten ist deshalb auf eine regelmäßige Kontrolle des Mineralhaushaltes zu achten.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten können 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 STADA® 500 mg Filmtabletten können 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 auch Pkt. 5.3).

Methionin STADA® 500 mg Filmtabletten sollten Schwangeren und Stillenden nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Psychiatrische Erkrankungen
Reizbarkeit.

Erkrankungen des Nervensystems
Schläfrigkeit.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Erbrechen, Übelkeit.

Untersuchungen

Bei Azidose-gefährdeten Patienten kann es zur Verschiebung des Blut-pH-Wertes in den sauren Bereich kommen.

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: 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 Schwefeldonator) 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 bilär 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 harnsäuernden Wirkung von Methionin.

Der harnsäuernde 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-Adenosyltransferase-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 Pkt. 4.4).

Mutagenes und tumor erzeugendes 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 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

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Crospovidon, Hyprolose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)methacrylat-co-methylmethacrylat] (1 : 2 : 1), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Triacetin, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

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

PVC-Aluminium Blisterfolie
Originalpackung mit
50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPharm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stada.de

Vertrieb

STADA GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
www.stada.de

8. Zulassungsnummer

38016.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. 08. 1996/25. 06. 2002

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin