

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Filmtablette enthält 500 mg Methionin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße ovale 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 und Art der Anwendung

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 Azidosegefährdeten Patienten 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-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** auch erst nach 5–6 Tagen eintreten kann.**Art der Anwendung**

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

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer richtet sich ausschließlich nach der therapeutischen Notwendigkeit.

Kinder und JugendlicheDie Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen. **Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** darf nicht an Säuglinge verabreicht werden.**Besondere Patientengruppen:****Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** darf bei Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion (siehe Kapitel 4.4. und Kapitel 5.2)

4.3 Gegenanzeigen**Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Methionin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Homocysteinurie
- Harnsäure- und Cystinsteinleiden
- Niereninsuffizienz
- Oxalose
- Methionin-Adenosyltransferase-Mangel
- metabolischer (z. B. renal-tubulärer) Azidose
- Säuglingen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der Gefahr der Synthese neurotoxischer Merkaptane im bakteriellen Stoffwechsel dürfen Patienten mit Leberinsuffizienz oder hepatogener Enzephalopathie Methionin nur mit äußerster Vorsicht behandelt werden.

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 **Methionin-ratiopharm® 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 (Hyperkalziurie) kommen. Bei Langzeitbehandlung mit **Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** ist deshalb auf eine regelmäßige Kontrolle des Mineralhaushaltes zu achten.Bei Azidosegefährdeten Patienten sollte die langfristige Behandlung mit **Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** unter regelmäßiger Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts im Blut erfolgen.Bei mehr als 4-wöchiger Anwendung von **Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** bzw. Tagesdosen von > 3 g Methionin (> 6 Tabletten **Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** täglich) sollten regelmäßig die Serum-Transaminasen (ASAT, ALAT) kontrolliert werden. Zur Anwendung von **Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** bei Kindern liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. **Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** sollte deshalb bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei Wirkstoffen (z. B. Ampicillinen, Carbenicillinen, Sulfonamiden, Nitrofurantoin, Nalidixinsäure), die durch die Ansäuerung des Harns in der Niere verstärkt rückresorbiert werden, kann es über eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit zu einer Wirkungsverstärkung kommen.

Arzneistoffe, die zur Erhöhung des Homocysteinspiegels führen (z. B. L-Dopa, Methotrexat, Antiepileptika, Colestyramin, Nicotinsäure), sollen nicht zusammen mit **Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten** eingenommen werden.

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. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeiten nicht bekannt: Verschiebung des Blut-pH-Wertes in den sauren Bereich (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeiten nicht bekannt: Erbrechen, Übelkeit, Durchfall

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeiten nicht bekannt: Schläfrigkeit, Reizbarkeit

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 Medi-

Methionin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten

ratiopharm
GmbH

zinprodukte, 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 Organotrophien sezernierender Organe wie Parotis, Glandula submaxillaris und Glandula sublingualis auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakatherapeutische Gruppe: Harnsäuernde 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 Körpergewicht (ca. 0,5 g/Tag). Methionin ist außerdem die einzige essentielle Aminosäure, die Schwefel im Molekül enthält. Die Bereitstellung von Methionin (als Schwefel-donor) 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

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. Nach Einmalgabe werden maximale Plasmawerte nach

ca. 30 Minuten erreicht. In den folgenden 2 Stunden fällt der Plasmaspiegel steil ab.

Metabolismus/Exkretion:

Methionin gelangt über die Portalvene zur Leber, wo, je nach Erfordernis, physiologisch wirksame Stoffwechselprodukte gebildet werden. Als wichtigstes Stoffwechselprodukt wird 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 gemindert. Durch Transaminierung entstehen möglicherweise neurotoxische Metabolite wie Methanthiol. Bei Mangel an Folsäure und/oder den Vitaminen B₂, B₆ oder B₁₂ können erhöhte Methionin-Dosen zur Akkumulation von als atherogen geltendem Homocystein führen.

Die Clearance ist bei zirrhotischen und niereninsuffizienten Patienten vermindert. Daher ist bei leberinsuffizienten Patienten die Gefahr der Bildung toxischer Metabolite 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 Abschnitt 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 Organogenese und bis zu 187 mg/kg an einzelnen Tagen innerhalb des 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

Vorverkleisterte Stärke, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Croscarmellose-Natrium, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 6000, Hypromellose, Poly(ethylacrylat-comethylmethacrylat) (2 : 1), Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 Filmtabletten
Packung mit 100 Filmtabletten
Packung mit 10 × 50 Filmtabletten (Klinikpackung)*

* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

45416.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
5. März 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt