

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Acimethin-Filmtabletten**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält: 500 mg L-Methionin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Acimethin sind runde, gewölbte Filmtabletten von mattroter bis grauroter Farbe mit weißem Tablettenkern.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

In der Urologie

Als harnansäuernde Substanz

- mit bakteriostatischer Wirkung bei Harnwegsinfektionen, auch zur Rezidivprophylaxe
- zur Optimierung der Wirkung von Antibiotika (Ampicillinen, Carbenicillinen), Sulfonamiden, Nitrofurantoin und Nalidixinsäure im sauren Urin (pH 5 – 6)
- zur Verbesserung der Steinlöslichkeit und zur Vermeidung von Steinneubildungen, in erster Linie bei Infekt-/Phosphatsteinen.

In der Toxikologie

- zur Behandlung der Paracetamol-Vergiftung.

Acimethin- wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

##### Zur Harnansäuerung

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 Methionin pro Tag erhöht werden.

Gegen eine Anwendung von Acimethin über einen längeren Zeitraum bestehen keine Bedenken.

### Bei Paracetamol-Vergiftung

Im Abstand von 4 Stunden müssen 5 Filmtabletten bis zu einer Gesamtdosis von 20 Filmtabletten verabreicht werden. Die erste Acimethin Gabe muß innerhalb von 10 Stunden nach Vergiftungsbeginn erfolgen.

Bei bewusstlosen Patienten können die Filmtabletten nach vorheriger Zerkleinerung auch durch eine Magensonde zugeführt werden.

### Kinder

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

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

## **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

## **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 L-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 L-Methionin die Schilddrüsenfunktion zu überprüfen.

Unter Methioninbelastung kann es zu einer erhöhten Calciumausscheidung im Urin (Hypercalciurie) kommen. Bei Langzeitanwendung von 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.

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

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

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Levodopa und L-Methionin kann die Wirkung von Levodopa vermindert werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von L-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).

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

Über die Auswirkungen von Acimethin auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Acimethin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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).

Für Acimethin wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Nicht bekannt: Verschiebungen des Blut-pH-Wertes bei azidosegefährdeten Patienten in den sauren Bereich.

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Gelegentlich: geringe dyspeptische Beschwerden und unangenehmer Mundgeruch.

Selten: gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Durchfall).

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Selten: Schläfrigkeit und 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 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:

Urologika; Harnansäuernde Mittel; ATC-Code: G04BA

Antidots; ATC-Code: V03AB26

L-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). L-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. L-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 L-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 L-Methionin.

Der harnansäuernde Effekt von L-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:

L-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 L-Methionin ins Blut abgegeben.

Verteilung:

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.

Biotransformation:

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 Metabolite wie Methanthiol.

Elimination:

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**

L-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 L-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 L-Methionin unbedingt zu vermeiden sind (siehe hierzu auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise).

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Es gibt keine relevanten Hinweise auf eine genotoxische Wirkung von L-Methionin bzw. seines Metaboliten Homocystein. Langzeituntersuchungen zu tumorigenen Eigenschaften von L-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. 1000-1400 mg/kg/Tag mit dem Futter erhielten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Povidon (K30), Magnesiumstearat, Crospovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium, Mikrokristalline Cellulose, Macrogol 6000, Talkum, Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)-methacrylat-co-methylmethacrylat] (1:2:1), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E172), Hypromellose.

### **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**

Aluminium/PVC Blisterstreifen  
Packungsgrößen: 50 und 100 Filmtabletten

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER:**

Z.Nr.: 1-18611

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. März 1989  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.12.2005

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2024

#### **REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.