

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acimol® 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 500 mg L-Methionin. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Weiße, bikonvexe Oblong-Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Harnansäuerung mit dem therapeutischen Ziel:

- Hemmung des Bakterienwachstums
- 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).

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 Acimol auch erst nach 5–6 Tagen eintreten kann.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem großen Glas Wasser) vor den Mahlzeiten eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer richtet sich ausschließlich nach der therapeutischen Notwendigkeit.

Kinder

Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen. Acimol darf nicht an Säuglinge verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Acimol 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff L-Methionin 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
- Säuglinge.

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 anwenden.

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 Acimol 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 Homocystein-Plasmaspiegel 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 Acimol ist deshalb auf eine regelmäßige Kontrolle des Mineralhaushalts zu achten.

Bei Azidosegefährdeten Patienten sollte die langfristige Behandlung mit Acimol unter regelmäßiger Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes im Blut erfolgen.

Bei mehr als 4-wöchiger Anwendung von Acimol bzw. Tagesdosen von > 3 g Methionin (> 6 Tabletten Acimol täglich) sollten regelmäßig die Serum-Transaminasen (ASAT, ALAT) kontrolliert werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Plasma-Halbwertszeit zu einer Wirkungsverstärkung kommen.

Arzneistoffe, die zur Erhöhung des Homocysteinspiegels führen (z. B. L-Dopa, Methotrexat, Antiepileptika, Colestyramin, Nicotinsäure), sollen nicht zusammen mit Acimol 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Methionin während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentelle 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 potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Acimol 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

Siehe Tabelle unten

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Sytemorganklasse	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Verschiebung des Blut-pH-Wertes in den sauren Bereich (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Schläfrigkeit, Reizbarkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Durchfall

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Harnansäuernde Mittel
ATC- Code: G04B A

Methionin gehört zu den essenziellen 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 L-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 L-Methionin ins Blut abgegeben. Nach Einmalgabe werden maximale Plasmawerte nach ca. 30 min 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-Adenosyltransferase-Mangels ist die Ausscheidung von Methionin erheblich gemindert. Durch Transaminierung entstehen möglicherweise neurotoxische Metaboliten wie Methanthiol. Bei Mangel an Folsäure und/oder 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 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 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 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 Dosis-

rungen von ca. 1.000–1.400 mg/kg/Tag mit dem Futter erhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose,
Croscarmellose-Natrium,
Hypromellose,
Macrogol 6000,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich],
Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1),
hochdisperses Siliciumdioxid,
vorverkleisterte Stärke (aus Mais),
Talkum,
Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC-Blisterpackung mit 48 und 96 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29

E-Mail: info@dr-pfleger.de
Internet: www.acimol.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

45419.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05.03.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt