

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thiola® 100 mg überzogene Tabletten
Thiola® 250 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält als Wirkstoff: Tiopronin 100 mg oder 250 mg

Sonstige Bestandteile Lactose und Sucrose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

- Cystinurie, Cystinuroolithiasis
- Schwermetallvergiftungen, insbesondere Quecksilber, Kupfer, Eisen
- Häm siderose (Eisenüberladung)
- Morbus Wilson (Kupferüberladung)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung bei Cystinurie, Cystinuroolithiasis

Siehe Tabelle 1

Erfahrungsgemäß muss die Dosis jedoch während der Therapie erhöht werden, um einem Wiederanstieg der Cystin-Ausscheidung vorzubeugen. Die Erhöhung der Dosis sollte individuell erfolgen. Jedoch sollte eine gesamte Tagesdosis von 2000 mg Tiopronin, unabhängig vom Körpergewicht, nicht überschritten werden.

Dosierung bei Schwermetallvergiftungen

Siehe Tabelle 2

Die Dosierung bei Schwermetallvergiftungen sollte der Intoxikation entsprechen; sie schwankt von 5–10 × 100 mg bzw. 2–6 × 250 mg Tiopronin/Tag. Bei chronischen Schwermetallvergiftungen sollte einschleichend dosiert werden.

Dosierung bei Häm siderose, Morbus Wilson

Siehe Tabelle 3

Zur Therapie von Morbus Wilson und Häm siderose werden normalerweise 10 × 100 mg bzw. 4 × 250 mg Tiopronin/Tag gegeben. Die angegebenen Dosierungen gelten für den Erwachsenen (70 kg Körpergewicht). Kinder erhalten dem Alter entsprechend weniger.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Thiola® 100 mg bzw. Thiola® 250 mg soll eine ½ Stunde vor den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Trinkwasser) eingenommen werden. Thiola® 100 mg bzw. Thiola® 250 mg wird über den Tag verteilt (z. B. morgens, mittags oder abends) eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

Tabelle 1 Dosierung bei Cystinurie, Cystinuroolithiasis

Körpergewicht bzw. (Alter)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Kinder ab 10–12 kg (ca. 1–2 Jahre)	Thiola® 100 mg: 1 Tablette (entsprechend 100 mg Tiopronin)	Thiola® 100 mg: 1–2 × 1 Tablette (entsprechend bis 200 mg Tiopronin)
Kinder ab 13–19 kg (ca. 3–5 Jahre)	Thiola® 100 mg: 1 Tablette (entsprechend 100 mg Tiopronin)	Thiola® 100 mg: 1–3 × 1 Tablette (entsprechend bis 300 mg Tiopronin)
Kinder ab 20–29 kg (ca. 6–9 Jahre)	Thiola® 100 mg: 1–2 Tabletten (entsprechend 100–200 mg Tiopronin)	Thiola® 100 mg: 2 × 1–2 Tabletten (entsprechend bis 400 mg Tiopronin)
Kinder ab 30–43 kg (ca. 10–12 Jahre)	Thiola® 100 mg: 1–3 Tabletten (entsprechend 100–300 mg Tiopronin)	Thiola® 100 mg: 3 × 1–2 Tabletten (entsprechend bis 600 mg Tiopronin)
Kinder ab 44–52 kg (ca. 13–14 Jahre)	Thiola® 100 mg: 2–4 Tabletten (entsprechend 200–400 mg Tiopronin) oder Thiola® 250 mg: 1–2 Tabletten (entsprechend 250–500 mg Tiopronin)	Thiola® 100 mg: 2 × 2–4 Tabletten (entsprechend bis 800 mg Tiopronin) oder Thiola® 250 mg: 2–3 × 1 Tablette (entsprechend bis 500–750 mg Tiopronin)
Jugendliche und Erwachsene über 52 kg (ab ca. 15 Jahre)	Thiola® 100 mg: 2–3 Tabletten (entsprechend 200–300 mg Tiopronin) oder Thiola® 250 mg: 1–2 Tabletten (entsprechend 250–500 mg Tiopronin)	Thiola® 100 mg: 3 × 2–3 Tabletten (entsprechend bis 900 mg Tiopronin) oder Thiola® 250 mg: 2 × 1–3 × 2 Tabletten (entsprechend 500–1500 mg Tiopronin)

Tabelle 2 Dosierung bei Schwermetallvergiftungen

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	Thiola® 100 mg: 1–3 Tabletten (entsprechend 100–300 mg Tiopronin) oder Thiola® 250 mg: 1–2 Tabletten (entsprechend 250–500 mg Tiopronin)	Thiola® 100 mg: 5–10 Tabletten (entsprechend 500–1000 mg Tiopronin) oder Thiola® 250 mg: 2 × 1–3 × 2 Tabletten (entsprechend 500–1500 mg Tiopronin)

Tabelle 3 Dosierung bei Häm siderose, Morbus Wilson

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	Thiola® 100 mg: 1–3 Tabletten (entsprechend 100–300 mg Tiopronin) oder Thiola® 250 mg: 1–2 Tabletten (entsprechend 250–500 mg Tiopronin)	Thiola® 100 mg: 5–10 Tabletten (entsprechend 500–1000 mg Tiopronin) oder Thiola® 250 mg: 2 × 1–2 × 2 Tabletten (entsprechend 500–1000 mg Tiopronin)

Spezielle Therapiehinweise

- Vor allem bei Cystinurie sollte auf eine regelmäßige und reichliche Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden.
- Bei Cystinurie sollte eine Alkalisierung des Urins erfolgen. Zugleich sollte der Salzkonsum eingeschränkt werden, da eine erhöhte Salzaufnahme zu einer vermehrten renalen Cystin-Ausscheidung führt.
- Transaminasen, Blutbild und Urinstatus sollten regelmäßig überwacht werden.
- In der Langzeitbehandlung mit Thiola® wird die Gabe von Vitamin B6 empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tiopronin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Albuminurie
- Glomerulonephritis
- Myasthenie, Polymyositis
- Arzneimittel-bedingte Zytopenien
- Pemphigus
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten Thiola® 100 mg bzw. Thiola® 250 mg nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Thiola® 100 mg bzw. Thiola® 250 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Wirkungsverstärkung von Antidiabetika, Antirheumatika und Mukolytika;
- Wirkungsabschwächung von oxidierenden Substanzen; eine zeitgleiche Einnahme von eisenhaltigen Präparaten sollte unterbleiben, da Tiopronin Eisen komplexiert;
- Verstärkung bekannter Nebenwirkungen von Aciclovir (systemisch) (insbesondere bei Nierenschädigung);
- Nierenschädigungen möglich: ACE-Inhibitoren, Aminoglykoside (systemisch), Amphotericin-B, Cidofovir, Cisplatin, Fos-carnet, Ganciclovir, Pentamidin, Teniposid;
- Blutbildveränderungen: Alemtuzumab, Amsacrin, Epirubicin, Temozolomid, Vin-desin;
- Innenohrschädigungen: Aminoglykoside (systemisch), Cisplatin

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Behandlung mit Thiola® 100 mg bzw. Thiola® 250 mg darf kein Alkohol konsumiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Anwendung von Tiopronin an Schwangeren vor. Es liegen nur unzureichende tierexperimentelle Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/

fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor.

Bisherige tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher darf Thiola® 100 mg bzw. Thiola® 250 mg während der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation verordnet werden. Prinzipiell sollte während einer Schwangerschaft Nutzen und Risiken einer Arzneimitteltherapie kritisch gegeneinander abgewogen werden.

Stillzeit

In einer Studie an 100 Frauen kam es bei Einnahme von Tiopronin zu einer frühzeitigen Unterdrückung der Laktation. Es ist nicht bekannt, ob Tiopronin in die Muttermilch übertritt. Das potentielle Risiko für den Säugling ist nicht bekannt. Daher ist Thiola® 100 mg bzw. Thiola® 250 mg während der Stillzeit kontraindiziert (siehe 4.3).

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen, insbesondere bei höherer Dosierung, könnte die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn sowie beim Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

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

Gelegentlich:

- Gastrointestinale Beschwerden wie Magenverstimmung, Diarrhöe
- Störung des Geschmacksinns
- Temperaturerhöhung
- Hautreaktionen wie Pruritus, Stomatitis, Pemphigus, maculopapuläre Exantheme, Erythema multiforme und ekzematöse Eruptionen

Selten:

- Anstieg der Transaminasen, Hepatitis
- Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose
- Nephropathie, nephrotisches Syndrom, Proteinurie
- Senkung des Blutzuckerspiegels

Sehr selten werden beobachtet:

- Myopathie
- Pneumopathie, Bronchiolitis obliterans
- Myasthenia gravis.

Hinweis

In seltenen Fällen können Albuminurie als Folge einer Nephropathie sowie Cytopenien auftreten. Blutbild und Urinstatus sind daher sorgfältig zu überwachen.

Bei Anzeichen o. g. Nebenwirkungen ist Thiola® sofort abzusetzen.

Es scheint keine gekreuzte Intoleranz zwischen Tiopronin und Penicillamin zu geben; dies bedeutet, dass beobachtete Nebenwirkungen unter einer Penicillamin-Therapie nicht zwangsläufig auch bei einer Therapie mit Tiopronin auftreten müssen.

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

Tiopronin besitzt eine niedrige Toxizität und ist auch bei hoher Dosierung gut verträglich. Ein spezifisches Antidot zu Tiopronin ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Intoxikation erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Urologika, Antidote

ATC Code: G04BX16, V03AB

SH-Gruppen-tragende Moleküle stellen hinsichtlich ihrer chemischen Struktur- und Funktionseigenschaften eine besondere Molekülgruppe in lebenden Systemen dar. Die Ionisation der SH-Gruppe, meist als Mercaptid-Ion (RS⁻), reagiert bei unterschiedlichen pH-Werten. So hat z. B. L-Cystein 3 dissoziablen Protonen mit pH-Werten bei 1,71; 8,37 und 10,70.

Anteilnahme an Wasserstoffbrücken des bivalenten Schwefels mit anderen Reaktanten.

- Alkylierungen und Arylierungen:
 - Alkylierungen mit Addition an Doppelbindungen.
 - Alkylierungen mit Chinonen und Chinon-Derivaten.
 - Alkylierungen mit Halogensäuren und ihren Amiden.
 - Alkylierungen mit Ethylenoxiden und Ethylenimiden.
 - Alkylierungen mit o-Methylharnstoff und Methyl-p-Nitrobenzensulfonat.
- Reaktionen mit Cyanaten
- Reaktionen mit Carbonylgruppen-Molekülen
- Oxidationsreaktion der SH-Gruppe
- Thiol-Disulfid-Austausch-Reaktion

Von besonderer therapeutischer Wichtigkeit ist die Reaktion mit Metallionen als Chelatbildner bzw. auch Schwermetallfänger mit unterschiedlichen Bindungskonstanten

hinsichtlich des jeweiligen Metalls und des Umgebungs-pH-Wertes.

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass L-Cystein nicht nur als wichtiger Strukturbildner in homogenen und heterogenen Peptiden- und Proteinmolekülen fungiert, sondern dass die Biosynthesen des so wichtigen Tripeptids Glutathion mit allen seinen wichtigen Aufgaben und auch die Biosynthese der in allen Zellen ebenfalls vorkommenden Metallothioneine von einem ausreichenden Angebot dieser Aminosäure abhängen.

Von besonderer Bedeutung ist die durch Tiopronin mögliche Regulationsbeeinflussung intrazellulärer Redoxpotentiale über die Reaktionen:

G-SH \rightleftharpoons gemischte Disulfide \rightleftharpoons G-S-S-G.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tiopronin wird rasch resorbiert; der Blutspiegel erreicht bei oraler Applikation nach einer Stunde sein Maximum. 70–90 % des Pharmakons werden innerhalb von 24 Stunden renal eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (siehe 4.9).

Nebenwirkungen, die in präklinischen Experimenten im humantherapeutischen Bereich nach wiederholter Gabe von Tiopronin auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet worden sind, waren: Cholangitis und extramedulläre Hämatopoese.

Die Reproduktionstoxizität von Tiopronin wurde tierexperimentell nur unzureichend geprüft und dokumentiert. Vorliegende Daten aus Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten bei unterschiedlichen Applikationsarten keine embryo- oder fetotoxischen Effekte. Aufgrund fehlender viszeraler Untersuchungen kann ein Missbildungspotential jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Mögliche Einflüsse von Tiopronin auf die peri- und postnatale Entwicklung wurden nicht untersucht. Bei männlichen Ratten führte Tiopronin in humantherapeutischen Dosen zu einer Absenkung des Testosteronspiegels, einer Gewichtsreduktion der Testes und zu einer Verringerung der Spermienzahl und Spermienmotilität.

Vorliegende Untersuchungsbefunde für Tiopronin ergeben keine Hinweise auf klinisch relevante, genotoxische Eigenschaften. Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Povidon K29-32, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) pflanzlich, Mikrokristalline Cellulose, Simecon 100, Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (MW: ca. 150 000), Schellack (Ph. Eur.) wachsfrei, Hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumcarbonat, Titandioxid (E 171), Sucrose, Arabisches Gummi sprühgetrocknet, Gebleichtes Wachs, Carnaubawachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Thiola® 100 mg: 18 Monate

Thiola® 250 mg: 24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Thiola® 100 mg bzw. Thiola® 250 mg überzogene Tabletten ist in Blistern aus PVC/PVDC- und Aluminiumfolie zu folgenden Packungsgrößen verpackt.

Thiola® 100 mg: 50 oder 100 überzogene Tabletten

Thiola® 250 mg: 100 überzogene Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Schwefelhaltige Verbindungen, wie der Wirkstoff von Thiola® 100 / 250 mg, weisen einen intensiven, unangenehmen Geschmack auf. Thiola® wird daher mit einem Lack und einer Zuckerschicht überzogen.

Durch den evtl. dennoch wahrnehmbaren Geruch wird die Qualität und Wirkungsweise von Thiola® nicht beeinträchtigt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Tel.: (040) 5 91 01 525
Fax: (040) 5 91 01 377

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Thiola® 100 mg überzogene Tabletten: 2206045.00.00

Thiola® 250 mg überzogene Tabletten: 2206044.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Thiola® 100 mg überzogene Tabletten: 09.02.2021

Thiola® 250 mg überzogene Tabletten: 16.12.2020

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt