

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 2 g Distrontiumranelat 9 H₂O (Strontiumranelat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Beutel enthält ebenfalls 20 mg Aspartam (E951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Gelbes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der schweren Osteoporose:

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit. Bei postmenopausalen Frauen reduziert Strontiumranelat das Risiko für Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei einer Entscheidung Strontiumranelat zu verschreiben, sollte das individuelle Patientenrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Osteoporosetherapie begonnen werden.

Dosierung

Die empfohlene orale Dosis liegt bei einmal täglich einem Beutel PROTELOS 2 g.

Entsprechend der Art der Erkrankung ist Strontiumranelat zur Langzeittherapie bestimmt.

Da die Resorption von Strontiumranelat durch Nahrung, Milch und Milchprodukte verringert wird, sollte PROTELOS zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden. Bedingt durch die langsame Resorption sollte PROTELOS vor dem Zubettgehen eingenommen werden, vorzugsweise mindestens zwei Stunden nach dem Essen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Patienten, die mit Strontiumranelat behandelt werden, sollten Vitamin D und Calcium als Nahrungsergänzung erhalten, wenn die Aufnahme durch die Nahrung unzureichend ist.

Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Strontiumranelat wurde bei erwachsenen Männern und postmenopausalen Frauen mit Osteoporose in einer breiten Altersspanne (bis einschließlich 100 Jahre bei Therapiebeginn) nachgewiesen. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Strontiumranelat wird bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Minute) nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-70 ml/Minute) ist keine Dosisanpassung nötig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PROTELOS bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Das in den Beuteln befindliche Granulat wird in einem Glas mit mindestens 30 ml Wasser (in etwa ein Drittel eines gewöhnlichen Glases) als Suspension eingenommen.

Obwohl durch Anwendungsstudien die Stabilität von Strontiumranelat in der Suspension für 24 Stunden nach der Zubereitung nachgewiesen wurde, sollte die Suspension unmittelbar nach der Zubereitung getrunken werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute venöse Thromboembolien (VTE) oder VTE in der Vorgeschichte, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie.
- Vorübergehende oder dauerhafte Immobilisierung aufgrund von z.B. postoperativer oder sonstiger längerer Bettruhe.
- Klinisch gesicherte, aktuell bestehende oder vorausgegangene ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskuläre Erkrankung.
- Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiale ischämische Ereignisse

In gepoolten randomisierten placebokontrollierten Studien an postmenopausalen Osteoporosepatientinnen wurde bei mit PROTELOS behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere Anzahl an Myokardinfarkten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssen vor Behandlungsbeginn im Hinblick auf ihr kardiovaskuläres Risiko beurteilt werden.

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) dürfen nur nach sorgfältiger Abwägung mit Strontiumranelat behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Während der Behandlung mit PROTELOS müssen diese kardiovaskulären Risiken regelmäßig, üblicherweise alle 6 bis 12 Monate, überprüft werden.

Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn der Patient eine ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder cerebrovaskuläre Erkrankung entwickelt bzw. die Hypertonie unkontrolliert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Venöse Thromboembolien

In placebokontrollierten Studien der Phase III war ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Strontiumranelat und einer Zunahme der jährlichen Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE), einschließlich Pulmonalembolien, zu sehen (siehe Abschnitt 4.8). Der Grund hierfür ist nicht bekannt. PROTELOS ist kontraindiziert bei Patienten mit venösen Thromboembolien in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.3) und sollte bei Patienten mit Risiko für VTE mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Behandlung von Patienten im Alter von über 80 Jahren mit Risiko für VTE sollte die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung mit PROTELOS neu bewertet werden.

Im Fall einer Erkrankung oder Umständen, die zu einer Immobilisierung führen (siehe Abschnitt 4.3), sollte die Behandlung mit PROTELOS so bald wie möglich unterbrochen werden und es sollten adäquate Präventivmaßnahmen ergriffen werden. Die Therapie sollte nicht wieder begonnen werden, bevor die auslösenden Umstände behoben sind und der Patient vollständig mobil ist. Bei Auftreten einer VTE, sollte PROTELOS abgesetzt werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz keine Daten zur Therapiesicherheit am Knochen mit Strontiumranelat vorliegen, wird PROTELOS für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Minute nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Entsprechend der klinischen Praxis wird eine Kontrolle der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz empfohlen.

Über eine Fortsetzung der Therapie mit PROTELOS bei Patienten, die eine schwere Niereninsuffizienz entwickeln, sollte individuell entschieden werden.

Hautreaktionen

Bei der Anwendung von PROTELOS wurden lebensbedrohende Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und DRESS (*Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) berichtet.

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome der Hautreaktionen informiert und diesbezüglich engmaschig überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am größten, für DRESS üblicherweise nach 3- 6 Wochen.

Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS, TEN (z.B. fortschreitender Hautausschlag, häufig mit Blasenbildung und Schleimhautläsionen) oder DRESS (z.B. Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemische Beteiligung wie z.B. Adenopathie, Hepatitis, interstitielle Nephropathie, interstitielle Lungenerkrankung) sollte die Behandlung mit PROTELOS unverzüglich abgebrochen werden. Die besten Ergebnisse in der Behandlung von SJS, TEN oder DRESS werden durch eine frühe Diagnose und unverzügliches Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bewirkt. Ein früher Therapieabbruch ist mit einer besseren Prognose verbunden.

Der Verlauf von DRESS ist nach Absetzen von PROTELOS und, falls notwendig, Beginn einer Kortikosteroidbehandlung in den meisten Fällen günstig. Die Genesung kann langsam verlaufen und in einzelnen Fällen wurde nach dem Absetzen der Kortikosteroidbehandlung von einem erneuten Auftreten des Syndroms berichtet.

Sollte nach Einnahme von PROTELOS ein SJS, TEN oder DRESS aufgetreten sein, darf PROTELOS bei diesem Patienten nicht erneut angewendet werden.

Bei Patienten mit asiatischer Herkunft wurde eine höhere, jedoch immer noch seltene, Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, SJS oder TEN berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Allele HLA-A*33:03 und HLA-B*58:01 wurden bei Han-Chinesen in einer retrospektiven pharmakogenetischen Fall-Kontroll-Studie als potenzieller genetischer Risikofaktor für Strontiumranelat-assoziiertes SJS/TEN identifiziert. Bei Patienten asiatischer Herkunft, bei denen das Auftreten der Allele HLA-A*33:03 und HLA-B*58:01 bekanntermaßen hoch ist, könnte vor dem Beginn einer Behandlung mit PROTELOS ein Screening auf diese Allele in Betracht gezogen werden, sofern dafür eine Möglichkeit besteht. Falls die Tests auf eines oder beide der Allele positiv ausfallen, soll eine Therapie mit PROTELOS nicht gestartet werden. Allerdings schließt das Fehlen dieser Allele bei einer Genotypisierung das mögliche Auftreten von SJS/TEN nicht aus.

Wechselwirkung mit Laboruntersuchungen

Strontium beeinflusst die kolorimetrischen Messmethoden von Calcium in Blut und Harn. Daher sollte in der Praxis die Methode der induktiv-gekoppelten Plasma-Atomemissionsspektrometrie oder die der Atomabsorptionsspektrometrie angewandt werden, um genaue Calciumwerte in Blut und Harn zu erhalten.

Sonstiger Bestandteil

PROTELOS enthält Aspartam, eine Quelle für Phenylalanin, das für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nahrung, Milch und Milchprodukte sowie calciumhaltige Arzneimittel können die Bioverfügbarkeit von Strontiumranelat um bis zu 60-70% reduzieren. Daher sollte PROTELOS in mindestens zweistündigem Abstand zum Verzehr solcher Produkte eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Da zweiwertige Kationen gastrointestinal einen Komplex mit oralen Tetrazyklinen (z.B. Doxycyclin) und Chinolonen (z.B. Ciprofloxacin) bilden können und so deren Resorption verringern, wird eine gleichzeitige Einnahme von Strontiumranelat mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Behandlung mit PROTELOS während der Einnahme von Tetrazyklin- oder Chinolon-Antibiotika ausgesetzt werden.

Eine *in vivo* durchgeführte klinische Interaktionsstudie zeigte, dass die Anwendung von Aluminium- und Magnesiumhydroxid entweder zwei Stunden vor oder gleichzeitig mit der Einnahme von Strontiumranelat einen leichten Resorptionsrückgang von Strontiumranelat (20-25% AUC-Abnahme) hervorrief, während die Resorption nahezu unbeeinflusst blieb, wenn das Antazidum zwei Stunden nach Strontiumranelat gegeben wurde. Die Einnahme von Antazida mindestens zwei Stunden nach PROTELOS ist daher vorzuziehen. Wenn jedoch dieses Dosisregime infolge der empfohlenen Einnahme von PROTELOS vor dem Zubettgehen nicht praktikabel erscheint, ist die gleichzeitige Einnahme möglich.

Es wurde keine Wechselwirkung im Zusammenhang mit einer oralen Supplementierung von Vitamin D beobachtet.

Bei Arzneimitteln, für die eine gemeinsame Verordnung mit PROTELOS in der Zielgruppe zu erwarten ist, wurden in den klinischen Studien weder ein Hinweis auf klinische Wechselwirkungen noch ein auffälliger Anstieg des Strontiumgehalts im Blut festgestellt. Diese beinhalteten: nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs, einschließlich Acetylsalicylsäure), Anilide (wie Paracetamol), H₂-Blocker und Protonenpumpenhemmer, Diuretika, Digoxin und Herzglykoside, organische Nitrate und andere, bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, Calciumkanalblocker, Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II Antagonisten, selektive Beta-2-Adrenoceptoragonisten, orale Antikoagulantien, Plättchenaggregationshemmer, Statine, Fibrate und Benzodiazepine.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Strontiumranelat bei Schwangeren vor.

In hohen Dosen wurden bei toxikologischen Studien am Tier reversible Knochenveränderungen bei Nachkommen von Ratten und Kaninchen, die während der Schwangerschaft behandelt worden waren, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Sollte PROTELOS versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen worden sein, muss es abgesetzt werden.

Stillzeit

Physiko-chemische Daten deuten auf eine Ausscheidung von Strontiumranelat in die Muttermilch hin. PROTELOS soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die klinischen Studien zu PROTELOS wurden an nahezu 8000 Teilnehmern durchgeführt. Die Langzeituntersuchung zur Sicherheit erfolgte bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose über einen Zeitraum bis zu 60 Monaten mit Strontiumranelat 2 g/Tag (n=3352) oder Placebo (n=3317) in Phase III Studien. Das Durchschnittsalter war 75 Jahre bei Einschluss in die Studie. 23% der eingeschlossenen Patientinnen waren 80 bis 100 Jahre alt.

In einer gepoolten Analyse randomisierter placebokontrollierter Studien an postmenopausalen Osteoporosepatientinnen waren die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit und Diarrhoe, welche hauptsächlich bei Behandlungsbeginn berichtet wurden, ohne späteren bemerkbaren Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Therapieabbrüche erfolgten hauptsächlich aufgrund von Übelkeit.

Die Art der Nebenwirkungen unterschied sich nicht innerhalb der Behandlungsgruppen, unabhängig davon, ob die Patientinnen unter oder über 80 Jahre bei Einschluss in die Studie waren.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung von Strontiumranelat berichtet.

Nebenwirkungen sind wie folgt beschrieben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|--|---------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Gelegentlich | Lymphadenopathie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut) |
| | Selten | Knochenmarkdepression [#] |
| | | Eosinophilie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Häufig | Hypercholesterinämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig | Schlaflosigkeit |
| | Gelegentlich | Verwirrungszustand |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Kopfschmerzen |
| | | Bewusstseinsstörungen |
| | | Gedächtnisschwund |
| | | Schwindel |
| | Parästhesie | |
| Gelegentlich | Krampfanfälle | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Häufig | Vertigo |
| Herzerkrankungen | Häufig | Myokardinfarkt |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Venöse Thromboembolie (VTE) |

| | | |
|--|---|---|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Bronchiale Hyperreaktivität |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Übelkeit |
| | | Diarrhoe und dünner Stuhl |
| | | Erbrechen |
| | | Abdominale Schmerzen |
| | | Gastrointestinale Schmerzen |
| | | Gastroösophagealer Reflux |
| | | Dyspepsie |
| | | Obstipation |
| | Flatulenz | |
| Gelegentlich | Reizungen der Mundschleimhaut (Stomatitis und/oder Ulzeration im Mundbereich) | |
| | Mundtrockenheit | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Häufig | Hepatitis |
| | Gelegentlich | Erhöhte Serumtransaminase-Werte (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Sehr häufig | Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Angioödem) [§] |
| | Häufig | Ekzeme |
| | Gelegentlich | Dermatitis |
| | | Alopezie |
| | Selten | Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4) [#] |
| Sehr selten | Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse* (siehe Abschnitt 4.4) [#] | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Sehr häufig | Muskulo-skelettaler Schmerz (Muskelkrämpfe, Myalgie, Knochenschmerz, Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten) [§] |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Wassereinlagerung in Armen und Beinen (peripheres Ödem) |
| | Gelegentlich | Pyrexie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut) |
| | | Unwohlsein |
| Untersuchungen | Häufig | Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) ^a |

[§] Die Häufigkeit war in klinischen Studien zwischen Verum- und Placebo-Gruppe vergleichbar.

* In asiatischen Ländern als "selten" berichtet

[#] Für Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, beträgt die Obergrenze des 95% CI nicht mehr als 3/X, wobei X die Gesamtstichprobengröße aller relevanten klinischen Studien repräsentiert.

^a Muskulo-skelettale Fraktion > 3facher Wert der Obergrenze des Normbereiches. In den meisten Fällen normalisierten sich diese Werte ohne eine Änderung der Therapie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Venöse Thromboembolie

In Phase III Studien war die über 5 Jahre beobachtete jährliche Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) etwa 0,7%, bei mit Strontiumranelat behandelten Patientinnen mit einem relativen Risiko von 1,4 (95% CI = [1,0; 2,0]) im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt 4.4).

Myokardinfarkt

In gepoolten randomisierten placebokontrollierten Studien an postmenopausalen Osteoporosepatientinnen wurde bei mit Strontiumranelat behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere Anzahl an Myokardinfarkten beobachtet (1,7% versus 1,1%) mit einem relativen Risiko von 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die gute Verträglichkeit wurde in einer klinischen Studie belegt, in der die wiederholte tägliche Einnahme von 4 g Strontiumranelat über 25 Tage an gesunden postmenopausalen Frauen untersucht wurde. Eine einzelne Einnahme von Dosen bis zu 11 g zeigte keine auffälligen Symptome bei gesunden jungen männlichen Probanden.

Behandlung

Nach zeitweiligen Überdosierungen während der klinischen Studien (bis zu 4 g/Tag bei einer maximalen Dauer von 147 Tagen) wurden keine klinisch relevanten Ereignisse beobachtet. Die Gabe von Milch oder Antazida könnte bei der Verringerung der Wirkstoffresorption nützen. Im Fall einer erheblichen Überdosierung kann Erbrechen zur Entfernung nichtresorbierter Wirkstoffes in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen - Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und Mineralisation. ATC-Code: M05BX03

Wirkmechanismus

Strontiumranelat *in vitro*:

- steigert sowohl den Knochenaufbau in Knochengewebskulturen als auch die Replikation der Präosteoblasten und die Kollagensynthese in Knochenzellkulturen.
- hemmt die Knochenresorption durch Verminderung der Osteoklastendifferenzierung und deren Resorptionsaktivität.

Dies führt zu einer Neueinstellung des Gleichgewichts des Knochenumsatzes zugunsten des Knochenaufbaus.

Die Wirkung von Strontiumranelat wurde in verschiedenen nicht-klinischen Versuchsmodellen gezeigt. Insbesondere erhöht Strontiumranelat bei intakten Ratten die trabekuläre Knochen substanz, die Trabekelanzahl und -dicke, was zu einer Erhöhung der Knochenfestigkeit führt.

Im Knochengewebe behandelter Tiere und Menschen wird Strontium größtenteils auf der Kristalloberfläche adsorbiert und ersetzt nur geringfügig das Calcium im Apatitkristall des neu gebildeten Knochens. Strontiumranelat verändert nicht die Eigenschaften des Kristalls. Bei Beckenkambbiopsien, die nach bis zu 60 Monaten Therapie mit Strontiumranelat (2 g/Tag) in Phase III Studien genommen wurden, wurden keine nachteiligen Effekte auf Knochenqualität oder Mineralisierung beobachtet.

Die kombinierten Effekte von Strontiumverteilung im Knochen (siehe Abschnitt 5.2) und erhöhter Röntgenstrahlenabsorption des Strontiums im Vergleich zu Calcium führt zu einer Erhöhung der Knochendichtemessung (BMD) durch duale Photonenröntgenabsorptiometrie (DXA). Vorliegende Daten lassen vermuten, dass etwa 50% der gemessenen BMD Änderungen nach 3 Jahren Behandlung mit PROTELOS 2 g/Tag auf diese Faktoren zurückzuführen sind. Das muss bei der Auswertung von BMD Veränderungen während einer Therapie mit PROTELOS in Betracht gezogen werden. In Phase III Studien, in denen die Wirksamkeit der PROTELOS Therapie in der Frakturdektion gezeigt wurde, war die Erhöhung der gemessenen BMD vom Ausgangswert mit PROTELOS etwa 4% pro Jahr in der Lendenwirbelsäule und 2% pro Jahr am Schenkelhals und erreichte 13% bis 15% beziehungsweise 5% bis 6% nach drei Jahren – abhängig von der jeweiligen Studie.

In Phase III-Studien stiegen im Vergleich zu Placebo die biochemischen Marker der Knochenbildung (knochenspezifische alkalische Phosphatase und C-terminales Propeptid von Typ I Procollagen); die Marker der Knochenresorption (C-Telopeptide im Serum und N-Telopeptid-Cross-Links im Urin) sanken ab dem dritten Monat der Behandlung über den Beobachtungszeitraum von drei Jahren. Im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkungsweise von Strontiumranelat wurde eine leichte Abnahme der Calcium- und Parathormon (PTH)-Serumspiegel, eine Erhöhung des Phosphats im Blut und der gesamten alkalischen Phosphatase beobachtet, ohne dass jedoch klinische Auswirkungen festgestellt wurden.

Klinische Wirksamkeit

Osteoporose wird definiert als BMD Abnahme vom Durchschnittswert einer normalen jugendlichen Population - vertebral oder an der Hüfte - um 2,5-mal des Wertes der Standardabweichung oder mehr. Eine Anzahl von Risikofaktoren sind mit der postmenopausalen Osteoporose verbunden – einschließlich niedriger Knochenmasse, niedriger Knochenmineraldichte, früher Menopause, Rauchen in der Vorgeschichte und familiärer Disposition für Osteoporose. Die klinische Konsequenz der Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

Therapie der postmenopausalen Osteoporose:

Das Studienprogramm zur Senkung von Frakturen durch PROTELOS wurde auf Basis von zwei placebokontrollierten Phase III-Studien aufgebaut: SOTI und TROPOS. Die SOTI-Studie wurde an 1649 postmenopausalen Frauen mit gesicherter Osteoporose (niedrige BMD an der Lendenwirbelsäule und vorangegangene vertebrale Fraktur) und einem Durchschnittsalter von 70 Jahren durchgeführt. Die TROPOS-Studie wurde an 5091 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (niedrige BMD des Oberschenkelhalses und vorangegangene osteoporotische Fraktur bei mehr als der Hälfte) mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren durchgeführt. Zusammen waren in SOTI und TROPOS 1556 Patientinnen eingeschlossen die zum Einschlusszeitpunkt über 80 Jahre alt waren (23,1% der Studienpopulation). Zusätzlich zur Therapie (2 g Strontiumranelat pro Tag oder Placebo) erhielten die Patientinnen bei beiden Studien eine adaptierte Calcium- und Vitamin D-Supplementierung während der gesamten Studiendauer.

Über einen Behandlungszeitraum von 3 Jahren zeigte PROTELOS in der SOTI Studie eine relative Risikoreduktion für das Auftreten einer erneuten vertebrealen Fraktur von 41% (Tab. 1). Der Unterschied war vom ersten Jahr an signifikant. Ähnlicher Nutzen konnte an Frauen mit mehrfachen Frakturen als Ausgangswert gezeigt werden. Hinsichtlich klinischer vertebrealer Frakturen (definiert als Frakturen assoziiert mit Rückenschmerzen und/oder einen Verlust an Körpergröße von mindestens 1 cm) wurde das relative Risiko um 38% verringert. PROTELOS reduzierte auch die Anzahl der Patientinnen mit einem Verlust an Körpergröße von mindestens 1 cm im Vergleich zu Placebo. Die Bestimmung der Lebensqualität mit der spezifischen QUALIOST Skala ebenso wie mit dem General Health Perception Score des allgemeinen SF-36 Fragebogens zeigten einen Vorteil von PROTELOS gegenüber Placebo.

Die Wirksamkeit von PROTELOS in der Senkung des Risikos neuer vertebrealer Frakturen wurde in der TROPOS Studie bestätigt, einschließlich solcher osteoporotischer Patientinnen ohne Fraktur als Ausgangswert.

Tabelle 1: Prozentuale Anzahl der Patientinnen mit vertebralem Frakturen und relative Risikoreduktion

| Studie | Placebo | PROTELOS | Relative Risikoreduktion vs. Placebo (95% CI), p Wert |
|--|---------|----------|---|
| SOTI | n=723 | n=719 | |
| Neue vertebrale Frakturen über 3 Jahre | 32,8% | 20,9% | 41% (27-52), p<0,001 |
| Neue vertebrale Frakturen im 1. Jahr | 11,8% | 6,1% | 49% (26-64), p<0,001 |
| Neue klinische vertebrale Frakturen über 3 Jahre | 17,4% | 11,3% | 38% (17-53), p<0,001 |
| TROPOS | n=1823 | n=1817 | |
| Neue vertebrale Frakturen über 3 Jahre | 20,0% | 12,5% | 39% (27-49), p<0,001 |

Bei Frauen im Alter über 80 Jahre zum Einschlusszeitpunkt zeigte eine gepoolte Analyse der SOTI und TROPOS Daten, dass PROTELOS das relative Risiko einer neuerlichen vertebralem Fraktur um 32% über einen Zeitraum von 3 Jahren reduzierte (19,1% mit Strontiumranelat gegenüber 26,5% unter Placebo).

In einer *a posteriori* Analyse von Patientinnen aus der gepoolten Analyse von SOTI und TROPOS mit einem Ausgangswert der BMD der Lendenwirbelsäule und/oder des Oberschenkelhalses im osteopenischen Bereich und ohne vorangegangene Frakturen, aber mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Frakturen (n=176), reduzierte PROTELOS das Risiko einer ersten vertebralem Fraktur um 72% in einem Zeitraum von 3 Jahren (Inzidenz vertebralem Fraktur von 3,6% mit Strontiumranelat gegenüber 12% unter Placebo).

Mit einer Untergruppe von Patientinnen aus der TROPOS Studie von besonderem medizinischen Interesse und hohem Frakturrisiko [definiert als Schenkelhals-BMD T-score ≤ -3 SD (Herstellerbereich, der einer SD -2,4 NHANES III entspricht) und einem Alter von ≥ 74 Jahren (n=1977, d.h. 40% der TROPOS Population)] wurde eine *a posteriori* Analyse durchgeführt. In dieser Gruppe reduzierte PROTELOS über den dreijährigen Behandlungszeitraum das Risiko für Hüftfrakturen um 36% im Vergleich zur Placebogruppe (Tabelle 2).

Tabelle 2: Prozentuale Anzahl der Patientinnen mit Hüftfrakturen und relative Risikoreduktion bei Patientinnen mit BMD $\leq -2,4$ SD (NHANES III) und einem Alter ≥ 74 Jahre

| Studie | Placebo | PROTELOS | Relative Risikoreduktion vs. Placebo (95% CI), p Wert |
|----------------------------|---------|----------|---|
| TROPOS | n=995 | n=982 | |
| Hüftfrakturen über 3 Jahre | 6,4% | 4,3% | 36% (0-59), p=0,046 |

Behandlung der Osteoporose bei Männern:

Die Wirksamkeit von PROTELOS bei Männern mit Osteoporose wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 2 Jahre an 243 Patienten (Intention to treat Population, 161 Patienten erhielten Strontiumranelat) mit hohem Frakturrisiko (Durchschnittsalter 72,7 Jahre; mittlerer lumbaler BMD T-Score von -2,6; 28% prävalente vertebralem Frakturen) gezeigt, deren Hauptanalyse nach einem Jahr vorgenommen wurde.

Alle Patienten erhielten täglich eine Calcium- (1000 mg) und Vitamin D- (800 I.E.)

Supplementierung.

Statistisch signifikante BMD-Anstiege wurden bereits 6 Monate nach Therapiestart mit PROTELOS im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Über 12 Monate kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg des mittleren BMD-Wertes an der Lendenwirbelsäule als Hauptkriterium für die Wirksamkeit (E (SE) = 5,32% (0,75); 95%CI = [3,86; 6,79]; $p < 0,001$), der ähnlich dem in den Phase III Zulassungsstudien zur Frakturreduktion bei postmenopausalen Frauen war.

Statistisch signifikante Anstiege der BMD am Schenkelhals und an der Gesamthüfte ($p < 0,001$) wurden nach 12 Monaten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat PROTELOS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Osteoporose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Strontiumranelat besteht aus 2 Atomen stabilem Strontium und 1 Molekül Ranelicsäure. Diese organische Komponente verbindet die günstigsten Eigenschaften bezüglich Molekulargewicht, Pharmakokinetik und Verträglichkeit des Moleküls.

Die Pharmakokinetik von Strontium und Ranelicsäure wurde an gesunden, jungen Männern und gesunden postmenopausalen Frauen sowie während der Langzeitbehandlung an Männern mit Osteoporose und an postmenopausalen osteoporotischen Frauen einschließlich älterer Frauen geprüft. Aufgrund seiner hohen Polarität ist die Resorption, Verteilung und die Bindung an Plasmaproteine von Ranelicsäure gering. Es konnte keine Anreicherung von Ranelicsäure und keine Metabolisierung bei Tieren und Menschen beobachtet werden.

Resorbierte Ranelicsäure wird schnell und unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Strontium liegt nach einer oralen Dosis von 2 g Strontiumranelat bei 25% (Bereich 19 – 27%). Maximale Plasmakonzentrationen werden 3-5 Stunden nach einer Einzeldosis von 2 g erreicht.

Der "Steady-state" ist nach 2 Wochen Behandlung erreicht. Die Einnahme von Strontiumranelat mit Calcium oder Nahrung reduziert die Bioverfügbarkeit von Strontium um etwa 60-70% im Vergleich zu einer Einnahme 3 Stunden nach einer Mahlzeit. Infolge der relativ langsamen Resorption von Strontium sollten Nahrungs- und Calciumeinnahmen vor und nach der Anwendung von PROTELOS vermieden werden. Eine orale Supplementierung mit Vitamin D hat keinen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Strontium.

Verteilung

Strontium hat ein Verteilungsvolumen von ca. 1 l/kg. Die Bindung von Strontium an humane Plasmaproteine ist gering (25%) und Strontium hat eine hohe Affinität zum Knochengewebe. Messungen der Strontiumkonzentration in Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm von Patientinnen, die bis zu 60 Monate mit 2 g Strontiumranelat pro Tag behandelt wurden zeigen, dass die Strontiumkonzentrationen nach 3 Jahren möglicherweise ein Plateau erreichen. Es liegen keine Daten zur Eliminationskinetik von Strontium aus dem Knochen nach Therapieende vor.

Biotransformation

Als zweiwertiges Kation wird Strontium nicht metabolisiert. Strontiumranelat hemmt Cytochrom P450-Enzyme nicht.

Elimination

Die Elimination von Strontium ist unabhängig von Zeit und Dosis. Die effektive Halbwertszeit von Strontium beträgt ca. 60 Stunden. Die Ausscheidung von Strontium erfolgt über die Nieren und den Magen-Darm-Trakt. Die Plasmaclearance von Strontium beträgt ca. 12 ml/Minute (CV 22%) und die renale Clearance ca. 7 ml/Minute (CV 28%).

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten zeigten die populations-pharmakokinetischen Daten keinen Zusammenhang zwischen Alter und Clearance von Strontium.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit gering bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-70 ml/Minute) nimmt die Clearance von Strontium mit abnehmender Kreatinin-Clearance ab (etwa 30% Abnahme bei einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 70 ml/Minute) und führt somit zu einer Erhöhung des Strontiumplasmaspiegels. In den Phase III Studien hatten 85% der Patientinnen eine Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/Minute und 6% unter 30 ml/Minute bei Einschluss, die durchschnittliche Kreatinin-Clearance lag bei etwa 50 ml/min. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist daher keine Dosisanpassung nötig.

Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Minute) liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Strontium sind keine Auswirkungen zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Chronische orale Gabe von Strontiumranelat bei Nagern führte bei hohen Dosen zu Anomalien an Knochen und Zähnen, vorwiegend Spontanfrakturen und verzögerte Mineralisation, welche nach Beenden der Behandlung reversibel waren. Diese Effekte traten bei Strontiumspiegeln auf, die 2-3mal höher waren als Strontiumspiegel im Knochen bei Menschen, die bis zu 3 Jahre mit Strontiumranelat behandelt wurden. Es stehen nur begrenzt Daten über die Anreicherung von Strontiumranelat im Skelett bei längerfristiger Anwendung zur Verfügung.

Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten Knochen- und Zahnanomalien bei den Nachkommen (z. B. gebogene Röhrenknochen und gewellte Rippen). Bei Ratten waren diese Effekte 8 Wochen nach Beendigung der Behandlung reversibel.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Die Beurteilung der Risiken für die Umwelt durch Strontiumranelat wurde entsprechend der europäischen Leitlinien über ERA durchgeführt.

Strontiumranelat stellt kein Risiko für die Umwelt dar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam (E951)

Maltodextrin

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- 3 Jahre
- Nach Rekonstitution mit Wasser ist die Suspension 24 Stunden lang haltbar. Dennoch wird empfohlen, die Suspension unmittelbar nach der Zubereitung zu trinken (siehe Abschnitt 4.2).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Papier/ Polyethylen/Aluminium/ Polyethylen-Beutel.

Packungsgrößen

Die Schachteln enthalten 7, 14, 28, 56, 84 oder 100 Beutel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/288/001
EU/1/04/288/002
EU/1/04/288/003
EU/1/04/288/004
EU/1/04/288/005
EU/1/04/288/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21/09/2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22/05/2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Frankreich
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Polen

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedsstaat, indem PROTELOS im Verkehr ist, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) das finale Fortbildungsmaterial mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll in jedem Mitgliedsstaat, in dem PROTELOS im Verkehr ist, nach entsprechender Erörterung und Zustimmung der zuständigen

nationalen Behörde, sicherstellen, dass allen Ärzten, die voraussichtlich PROTELOS verschreiben, Fortbildungsmaterial mit den folgenden Inhalten zur Verfügung gestellt wird:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Gebrauchsinformation
- Leitfaden für den verschreibenden Arzt und eine Checkliste
- Patientenausweis

Der Leitfaden für den verschreibenden Arzt und die Checkliste sollen folgende wesentliche Informationen beinhalten:

- PROTELOS darf nur bei Patienten mit schwerer Osteoporose mit hohem Frakturrisiko angewendet werden, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.
- Der Beginn der Behandlung mit PROTELOS sollte auf Grundlage einer Beurteilung des individuellen Patientenrisikos erfolgen.
- Alle Patienten sollten umfassend darüber informiert werden, dass kardiovaskuläre Risiken regelmäßig überwacht werden sollten, üblicherweise alle 6-12 Monate.
- Der Patientenausweis sollte jedem Patienten ausgehändigt werden.
- PROTELOS ist kontraindiziert und darf nicht angewendet werden bei Patienten mit
 - klinisch gesicherter, aktuell bestehender oder vorausgegangener ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung;
 - unkontrollierter Hypertonie;
 - akuten venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE in der Vorgeschichte, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie;
 - vorübergehender oder dauerhafter Immobilisierung aufgrund von z.B. postoperativer oder sonstiger längerer Bettruhe;
 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- PROTELOS sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei:
 - Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder Rauchen
 - Patienten mit Risiko für VTE. Bei der Behandlung von Patienten im Alter von über 80 Jahren mit Risiko für VTE sollte die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung mit PROTELOS neu bewertet werden.
- Die Behandlung sollte unter folgenden Umständen unterbrochen oder abgebrochen werden:
 - Wenn der Patient eine ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder cerebrovaskuläre Erkrankung entwickelt bzw. die Hypertonie unkontrolliert ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden
 - Im Fall einer Erkrankung oder Umständen, die zu einer Immobilisierung führen, sollte die Behandlung so früh wie möglich unterbrochen werden
 - Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS, TEN oder DRESS (z.B. Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemische Beteiligung wie z.B. Adenopathie, Hepatitis, interstitielle Nephropathie, interstitielle Lungenerkrankung) sollte die Behandlung mit PROTELOS unverzüglich abgebrochen werden. Sollte nach Einnahme von PROTELOS ein SJS, TEN oder DRESS aufgetreten sein, darf PROTELOS bei diesem Patienten nicht erneut angewendet werden.
- In diesem Leitfaden befindet sich eine Checkliste, um verschreibende Ärzte auf die Kontraindikationen sowie auf die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen vor

Verschreibung aufmerksam zu machen und die regelmäßige Überprüfung der kardiovaskulären Risiken zu unterstützen.

Der Patientenausweis soll die folgenden wichtigen Hinweise enthalten:

- Die Notwendigkeit, den Patientenausweis jeglichem an der Behandlung beteiligten medizinischen Fachpersonal vorzuzeigen.
- Die Kontraindikationen bei der Behandlung mit PROTELOS.
- Die wesentlichen Anzeichen und Symptome eines Herzinfarktes, einer VTE und schwerwiegender Hautreaktionen.
- Die Umstände unter denen unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden muss.
- Die Bedeutung der regelmäßigen Überwachung des kardiovaskulären Risikos.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Distrontiumranelat 9 H₂O

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Distrontiumranelat 9 H₂O.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem Aspartam (E 951).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
7 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.



| Woche | |
|------------|--------------------------|
| Montag | <input type="checkbox"/> |
| Dienstag | <input type="checkbox"/> |
| Mittwoch | <input type="checkbox"/> |
| Donnerstag | <input type="checkbox"/> |
| Freitag | <input type="checkbox"/> |
| Samstag | <input type="checkbox"/> |
| Sonntag | <input type="checkbox"/> |

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Wenn sie nicht unmittelbar nach der Herstellung angewendet wird, sollte die Zubereitung innerhalb von 24 Stunden getrunken werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/288/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PROTELOS 2 g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Distrontiumranelat 9 H₂O

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Distrontiumranelat 9 H₂O.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem Aspartam (E 951).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
14 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.



| | Woche | |
|------------|--------------------------|--------------------------|
| | 1 | 2 |
| Montag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dienstag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mittwoch | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Donnerstag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Freitag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Samstag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonntag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Wenn sie nicht unmittelbar nach der Herstellung angewendet wird, sollte die Zubereitung innerhalb von 24 Stunden getrunken werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/288/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PROTELOS 2 g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Distrontiumranelat 9 H₂O

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Distrontiumranelat 9 H₂O.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem Aspartam (E 951).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
28 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.



| | Woche | Woche | Woche | Woche |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Montag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dienstag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mittwoch | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Donnerstag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Freitag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Samstag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonntag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Wenn sie nicht unmittelbar nach der Herstellung angewendet wird, sollte die Zubereitung innerhalb von 24 Stunden getrunken werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/288/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PROTELOS 2 g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Distrontiumranelat 9 H₂O

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Distrontiumranelat 9 H₂O.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem Aspartam (E 951).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
56 Beutel
84 Beutel
100 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.



6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Wenn sie nicht unmittelbar nach der Herstellung angewendet wird, sollte die Zubereitung innerhalb von 24 Stunden getrunken werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/288/004 56 Beutel
EU/1/04/288/005 84 Beutel (3 Packungen mit 28)
EU/1/04/288/006 100 Beutel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PROTELOS 2 g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:

NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Beutel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Distrontiumranelat 9 H₂O
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG



3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 g

6. WEITERE ANGABEN

Packungsbeilage beachten

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Distrontiumranelat 9 H₂O (Strontiumranelat)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PROTELOS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PROTELOS beachten?
3. Wie ist PROTELOS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PROTELOS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PROTELOS und wofür wird es angewendet?

PROTELOS ist ein Arzneimittel zur Behandlung von schwerer Osteoporose:

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

mit hohem Frakturrisiko, für die andere alternative Behandlungen nicht möglich sind. Bei postmenopausalen Frauen reduziert Strontiumranelat das Risiko für Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen.

Osteoporose

Ihr Körper baut ständig alte Knochensubstanz ab und produziert neues Knochengewebe. Im Falle einer Osteoporose baut Ihr Körper mehr Knochen ab als er aufbaut. Dadurch entsteht allmählich ein Knochenverlust und Ihre Knochen werden dünner und zerbrechlich. Dies tritt besonders häufig bei Frauen nach der Menopause auf.

Viele Menschen mit Osteoporose verspüren keine Symptome. Möglicherweise haben Sie nicht bemerkt, dass Sie Osteoporose haben. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit für Frakturen (Knochenbrüche) durch Osteoporose bei Ihnen erhöht, besonders an der Wirbelsäule, Hüfte oder am Handgelenk.

Wie wirkt PROTELOS?

PROTELOS, das den Wirkstoff Strontiumranelat enthält, gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln zur Behandlung von Knochenerkrankungen.

PROTELOS bremst den Knochenabbau und steigert gleichzeitig den Knochenaufbau, damit wird das Frakturrisiko verringert. Der neu gebildete Knochen ist von normaler Qualität.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PROTELOS beachten?

PROTELOS darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Strontiumranelat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie ein Blutgerinnsel haben oder hatten (z.B. in den Blutgefäßen Ihrer Beine oder Lunge).
- wenn Sie dauerhaft oder für einige Zeit immobilisiert sind, z.B. wenn Sie auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig sind, oder wenn Sie sich einer Operation unterziehen werden bzw. sich von einer erholen. Das Risiko einer Venenthrombose (Blutgerinnsel im Bein oder der Lunge) kann durch längerfristige Bewegungslosigkeit erhöht werden.
- wenn bei Ihnen eine ischämische Herzkrankheit, oder eine cerebrovaskuläre Erkrankung besteht, z.B. wenn bei Ihnen ein Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke (vorübergehende Verringerung des Blutflusses zum Gehirn, auch bekannt als "kleiner Schlaganfall"), Angina pectoris, oder eine Verstopfung der Blutgefäße zum Herzen oder Gehirn festgestellt wurde.
- wenn Sie Probleme mit der Blutzirkulation (periphere arterielle Verschlusskrankheit) haben bzw. hatten oder wenn bei Ihnen die Beinarterien operiert wurden.
- wenn Sie Bluthochdruck haben, der nicht durch eine Behandlung kontrolliert ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie PROTELOS einnehmen:

- wenn bei Ihnen ein Risiko für eine Herzerkrankung vorliegt; zu diesen Risiken gehören hoher Blutdruck, hoher Cholesterinspiegel, Diabetes, Rauchen.
- wenn bei Ihnen das Risiko für Blutgerinnsel besteht.
- wenn Sie unter einer schweren Nierenerkrankung leiden.

Solange Sie PROTELOS einnehmen, wird Ihr Arzt Ihr Herz und Ihre Blutgefäße regelmäßig überprüfen, üblicherweise alle 6 bis 12 Monate.

Wenn bei Ihnen während der Behandlung eine allergische Reaktion auftritt (wie z.B. Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Halses, Atem- oder Schluckbeschwerden, Hautausschlag), müssen Sie die Einnahme von PROTELOS unverzüglich beenden und ärztlichen Rat einholen (siehe Abschnitt 4). Bei der Anwendung von PROTELOS wurden Fälle von möglicherweise lebensbedrohlichen Hautausschlägen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (DRESS)) berichtet.

Das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse ist während der ersten Behandlungswoche am höchsten, für das Auftreten von DRESS für gewöhnlich nach rund 3-6 Wochen. Wenn bei Ihnen ein Ausschlag oder schwerwiegende Hautreaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4), brechen Sie die Behandlung mit PROTELOS ab, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf und informieren Sie ihn über Ihre Einnahme von PROTELOS.

Wenn bei Ihnen während der Behandlung mit PROTELOS bereits ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse oder DRESS aufgetreten ist, dürfen Sie PROTELOS keinesfalls erneut einnehmen.

Falls Sie asiatischer Herkunft sind, kann bei Ihnen das Risiko für Hautreaktionen höher sein.

Das Risiko für diese Hautreaktionen bei Patienten asiatischer Herkunft, insbesondere bei Han-Chinesen, kann vorhergesagt werden. Bei Patienten, die die Gene HLA-A*33:03 und/oder HLA-B*58:01 besitzen, ist die Wahrscheinlichkeit höher, eine schwerwiegende Hautreaktion zu entwickeln, als bei Patienten, die diese Gene nicht haben.

Ihr Arzt sollte in der Lage sein, Sie zu beraten, ob vor der Einnahme von PROTELOS ein Bluttest nötig ist.

Kinder und Jugendliche

PROTELOS ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) vorgesehen.

Einnahme von PROTELOS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie sollten die Einnahme von PROTELOS unterbrechen, wenn Sie Tetracykline wie z.B. Doxycyclin oder Chinolone wie z.B. Ciprofloxacin (zwei Arten von Antibiotika) einnehmen müssen. Nach Ende der Einnahme dieser Antibiotika können Sie PROTELOS wieder einnehmen. Falls Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie calciumhaltige Arzneimittel einnehmen, sollten Sie mindestens 2 Stunden warten, bevor Sie PROTELOS einnehmen.

Wenn Sie Antazida einnehmen (Arzneimittel gegen Sodbrennen), sollten Sie diese mindestens 2 Stunden nach PROTELOS einnehmen. Ist dies nicht möglich, können Sie diese beiden Arzneimittel jedoch auch zur selben Zeit einnehmen.

Wenn bei Ihnen Urin- oder Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um den Calciumspiegel zu bestimmen, sollten Sie das Labor informieren, dass Sie PROTELOS einnehmen, da es zu Wechselwirkungen mit manchen Nachweismethoden kommen kann.

Einnahme von PROTELOS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nahrungsmittel, insbesondere Milch und Milchprodukte, verringern die Aufnahme von Strontiumranelat in den Körper. Eine Einnahme von PROTELOS zwischen den Mahlzeiten, vorzugsweise vor dem Zubettgehen, mindestens zwei Stunden nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln, Milch oder Milchprodukten oder calciumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln wird daher empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie PROTELOS nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit ein. Falls Sie es versehentlich während der Schwangerschaft oder Stillzeit eingenommen haben, setzen Sie es sofort ab und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass PROTELOS Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat.

PROTELOS enthält Aspartam (E951)

Wenn Sie an Phenylketonurie leiden (eine seltene, erbliche Stoffwechselstörung), sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

3. Wie ist PROTELOS einzunehmen?

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Osteoporose Therapie begonnen werden.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

PROTELOS ist zum Einnehmen bestimmt.
Die empfohlene Dosis ist ein 2 g-Beutel täglich.

Es wird empfohlen PROTELOS abends vor dem Zubettgehen einzunehmen, vorzugsweise mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen. Sie können sich nach der Einnahme von PROTELOS sofort hinlegen, wenn Sie möchten.

Nehmen Sie das in dem Beutel befindliche Granulat als Suspension in einem Glas, das mindestens 30 ml Wasser enthält (die Menge entspricht ca. 1/3 eines normalen Glases) ein (siehe Abbildung unten). Eine gleichzeitige Einnahme von Milch und Milchprodukten kann die Wirksamkeit von PROTELOS beeinflussen. Um die erwünschte Wirkung zu gewährleisten, ist es daher wichtig, PROTELOS ausschließlich in Wasser einzurühren.



Schütten Sie das Granulat aus dem Beutel in ein Glas;



fügen Sie Wasser hinzu;



rühren Sie solange um, bis das Granulat im Wasser gleichmäßig verteilt ist.

Trinken Sie die Suspension sofort. Sie sollten nicht länger als 24 Stunden mit dem Trinken warten. Falls Sie das Arzneimittel aus irgendeinem Grund nicht sofort trinken können, rühren Sie es in jedem Fall nochmals vor dem Trinken um. Möglicherweise empfiehlt Ihnen Ihr Arzt die zusätzliche Einnahme von Calcium und Vitamin D. Nehmen Sie Calcium nicht gleichzeitig mit PROTELOS abends vor dem Zubettgehen ein.

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie lange Sie PROTELOS einnehmen sollen. Eine Osteoporose-Therapie ist normalerweise eine Langzeitbehandlung. Es ist wichtig, dass Sie PROTELOS während der gesamten Dauer einnehmen, für die es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.

Wenn Sie eine größere Menge von PROTELOS eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Beutel von PROTELOS eingenommen haben, als von Ihrem Arzt empfohlen, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker. Sie werden Ihnen möglicherweise raten, Milch oder ein Antazidum einzunehmen, um die Aufnahme des Wirkstoffes in den Körper zu reduzieren.

Wenn Sie die Einnahme von PROTELOS vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Führen Sie Ihre Einnahme mit der nächsten Dosis zur gewohnten Zeit fort.

Wenn Sie die Einnahme von PROTELOS abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie PROTELOS so lange einnehmen, wie das Arzneimittel von Ihrem Arzt verschrieben wird. PROTELOS kann Ihre schwere Osteoporose nur behandeln, wenn Sie es weiter einnehmen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nehmen Sie PROTELOS nicht mehr ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Folgendes bei Ihnen auftritt:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Herzinfarkt: plötzliche drückende Schmerzen in Ihrer Brust, die in den linken Arm, Kiefer, Bauch, Rücken und/oder die Schulden ausstrahlen können. Andere Symptome können Übelkeit/Erbrechen, Schwitzen, Kurzatmigkeit, Herzstolpern, (extreme) Müdigkeit und/oder Schwindel sein. Ein Herzinfarkt kann bei Patienten mit einem hohen Risiko für Herzerkrankungen häufig auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen PROTELOS nicht verordnen, wenn bei Ihnen ein spezielles Risiko besteht.
- Blutgerinnsel in den Venen: Schmerzen, Rötung, Schwellung der Beine, plötzliche Schmerzen im Brustbereich oder erschwertes Atmen.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Anzeichen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (DRESS): erste Anzeichen sind grippeähnliche Symptome und ein Ausschlag im Gesicht, gefolgt von einem großflächigen Ausschlag mit erhöhter Körpertemperatur (*gelegentlich*), erhöhten Leberenzymwerten, welche durch Blutuntersuchung nachzuweisen sind (*gelegentlich*), Anstieg eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen (Eosinophilie) (*selten*) und geschwollenen Lymphknoten (*gelegentlich*).

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Anzeichen möglicherweise lebensbedrohlicher Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse): zu Beginn als rötliche Punkte oder kreisförmige Flecken am Oberkörper, oft auch in Verbindung mit Bläschen. Weitere Anzeichen können Geschwüre in Mund, Hals, Nase, den Genitalien und Bindehautentzündung (rote und geschwollene Augen) sein. Diese möglicherweise lebensbedrohlichen Hautausschläge sind oft begleitet von grippeähnlichen Symptomen. Der Ausschlag kann sich zu ausgedehnter Blasenbildung oder zum Abschälen der Haut ausweiten.

Andere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Juckreiz, Nesselsucht, Hautausschlag, Angioödem (wie z.B. Schwellung von Gesicht, Zunge oder Hals, Atem- oder Schluckbeschwerden), Knochen-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe.

Häufig:

Erbrechen, Bauchschmerzen, Reflux (Sodbrennen), Verdauungsstörungen, Verstopfung, Blähungen, Schlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit), Entzündung der Leber (Hepatitis), Schwellung der Gliedmaßen, Überreaktion der Bronchien (die Symptome beinhalten Keuchen, Kurzatmigkeit und Husten), erhöhte Werte eines Muskelenzyms (Kreatinphosphokinase), erhöhte Cholesterinspiegel, Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Gedächtnisstörungen, Bewusstseinsstörungen, Ameisenlaufen, Schwindel, Drehschwindel.

Diese Nebenwirkungen waren jedoch leicht und vorübergehend und veranlassten die Patienten in der Regel nicht, die Behandlung zu beenden. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls eine dieser Nebenwirkungen störend wird oder anhält.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Krampfanfälle, Reizungen der Mundschleimhaut (wie z.B. Schleimhautveränderungen im Mundbereich und Zahnfleischentzündung), Haarausfall, Gefühl der Verwirrung, Unwohlsein, Mundtrockenheit, Hautreizungen.

Selten:

Verminderte Bildung von Blutzellen im Knochenmark

Wenn Sie die Behandlung aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen haben, nehmen Sie PROTELOS nicht wieder ein.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PROTELOS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach `Verwendbar bis´ und auf dem Beutel nach `Verw. bis´ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Suspension ist 24 Stunden lang haltbar, nachdem sie mit Wasser hergestellt wurde. Dennoch wird empfohlen, die Suspension unmittelbar nach der Zubereitung zu trinken (siehe Abschnitt 3).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PROTELOS enthält

- Der Wirkstoff ist: Distrontiumranelat 9 H₂O (Strontiumranelat). Jeder Beutel enthält 2 g Distrontiumranelat 9 H₂O (Strontiumranelat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Aspartam (E 951), Maltodextrin, Mannitol (Ph. Eur.) (E 421).

Wie PROTELOS aussieht und Inhalt der Packung

PROTELOS ist im Beutel als gelbes Granulat zur Bereitung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich.

PROTELOS wird in Schachteln mit 7, 14, 28, 56, 84 oder 100 Beuteln geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

Hersteller

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Frankreich

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
03-236 Warszawa
ul. Annopol 6B
Polen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +359 2 921 57 00

Česká republika

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ

Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.

Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier

Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d.o.o.

Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 6638110

Ísland

Servier Laboratories

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.

Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia

Tel: +371 67502039

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország

Servier Hungaria Kft.

Tel: +36 1 238 7799

Malta

Galepharma Ltd

Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH

Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda

Tel: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL

Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d.o.o.

Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.

Tel: +421 (0)2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy

P./Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB

Tel: +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd

Tel: +44 (0)1753 666409

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ }

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG IV

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG
DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS IN VERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum Abschlussbericht der angeordneten nicht-interventionellen PASS für das oben genannte Arzneimittel zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Der vom Zulassungsinhaber eingereichte PASS Abschlussbericht entspricht der im Artikel 20 Verfahren EMA/112925/2014 angeordneten Verpflichtung, eine PASS durchzuführen, um das Risiko für schwere Herzerkrankungen zu evaluieren.

Daher erachtet der PRAC unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten des PASS Abschlussberichts, die Änderungen der Bedingungen der Zulassung als gerechtfertigt.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen der Studienergebnisse für das oben genannte Arzneimittel der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP ist der Auffassung, dass die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für oben genanntes Arzneimittel geändert werden sollen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen