

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicsäure, Distrontiumsals.

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 Protelos 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 PROTELOS zur Langzeittherapie bestimmt.

Da die Resorption von Ranelicsäure, Distrontiumsals (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 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose in einer breiten Altersspanne (bis einschließlich 100 Jahre bei Therapiebeginn) nachgewiesen. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter 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 Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da Strontiumranelat nicht metabolisiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung nötig.

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 Placebo-kontrollierten Studien an postmenopausalen Patientinnen, 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.

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 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 Abschnitt 5.2).

Da zweiwertige Kationen gastrointestinal einen Komplex mit oralen Tetrazyklinen und Chinolonen 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

PROTELOS 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. 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.

Insgesamt unterschieden sich die Raten der Nebenwirkungen unter Strontiumranelat nicht von Placebo. Die Nebenwirkungen waren meist leicht und vorübergehend.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Diarrhoe, welche hauptsächlich bei Behandlungsbeginn berichtet wurden, ohne späteren bemerkbaren Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Therapieabbrüche erfolgten hauptsächlich aufgrund von Übelkeit (1,3% in der Placebogruppe bzw. 2,2% in der Strontiumranelat-Gruppe).

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).

In einer gepoolten Analyse randomisierter placebokontrollierter Studien an postmenopausalen Patientinnen, wurde bei mit PROTELOS 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]).

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die mit mindestens als möglich beurteiltem Zusammenhang mit der Einnahme von Strontiumranelat in den Phase III-Studien auftraten, sind wie folgt beschrieben (Häufigkeit im Vergleich zu Placebo): sehr häufig (>1/10); häufig (>1/100, <1/10); gelegentlich (>1/1000, <1/100); selten (>1/10 000, <1/1000); sehr selten (<1/10 000); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Aufgetretene Nebenwirkung bei Patienten in Prozent	
	Behandlung	
Häufigkeit	Strontiumranelat (n=3352)	Placebo (n=3317)
Nebenwirkung		
Psychiatrische Erkrankungen		
<i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a		
Verwirrungszustand	-	-
Schlaflosigkeit	-	-
Erkrankungen des Nervensystems		
<i>Häufig:</i>		
Kopfschmerzen	3.3%	2.7%
Bewusstseinsstörungen	2.6%	2.1%
Gedächtnisschwund	2.5%	2.0%
<i>Gelegentlich:</i>		
Krampfanfälle	0.4%	0.1%
<i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a		
Parästhesie	-	-

Schwindel Vertigo	- -	- -
Herzerkrankungen <i>Häufig:</i> ^d Myokardinfarkt	1,7%	1,1%
Gefäßerkrankungen <i>Häufig:</i> Venöse Thromboembolie (VTE)	2,7%	1,9%
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a Bronchiale Hyperreaktivität	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Häufig:</i> Übelkeit Diarrhoe Dünner Stuhl <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a Erbrechen Abdominale Schmerzen Reizungen der Mundschleimhaut (Stomatitis und/oder Ulzeration im Mundbereich) Gastroösophagealer Reflux Dyspepsie Obstipation Flatulenz Mundtrockenheit	7,1% 7,0% 1,0% - - - - - - - -	4,6% 5,0% 0,2% - - - - - - -
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a Erhöhte Serumtransaminase-Werte (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut) Hepatitis	- -	- -
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Häufig:</i> Dermatitis Ekzeme <i>Selten:</i> DRESS (siehe Abschnitt 4.4) <i>Sehr selten:</i> Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse ^c (siehe Abschnitt 4.4) <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Angioödem) Alopezie	2,3% 1,8% - - - -	2,0% 1,4% - - -
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a Muskulo-skelettaler Schmerz (Muskelkrämpfe, Myalgie, Knochenschmerz, Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten)	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a Wassereinlagerung in Armen und Beinen (peripheres Ödem) Pyrexie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut) Unwohlsein	- - -	- - -
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> ^a		

Knochenmarkdepression	-	-
Eosinophilie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut)	-	-
Lymphadenopathie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut)	-	-
Untersuchungen		
<i>Häufig:</i>		
Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) ^b	1.4%	0.6%

^a Nach Markteinführung

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

^c In asiatischen Ländern als "selten" berichtet

^d In gepoolten randomisierten placebokontrollierten Studien an postmenopausalen Patientinnen, mit Strontiumranelat behandelte Patientinnen (n = 3803, 11270 Patientenjahre) im Vergleich zu Placebo (n = 3769, 11250 Patientenjahre)

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 Knochensubstanz, 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 Beckenkammbiopsien, 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 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 1.649 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 5.091 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 vertebralen 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 vertebraler 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 vertebraler Frakturen wurde in der TROPOS Studie bestätigt, einschließlich solcher osteoporotischer Patientinnen ohne Fraktur als Ausgangswert.

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

	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 vertebralen 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 vertebralen Fraktur um 72% in einem Zeitraum von 3 Jahren (Inzidenz vertebraler 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

	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 vertebrale 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 Frakturrisikoreduktion 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%).

Spezielle 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.

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: 21/09/2009

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJ}

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

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**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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 vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung

Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung um die Effektivität der angewendeten Risikominimierungsmaßnahmen zu bestimmen, einschließlich einer Beschreibung der in der täglichen ärztlichen Praxis behandelten Patientenpopulation, der Anwendungsroutine und des kardiovaskulären Risikos.

Nach Genehmigung des Studienprotokolls sollen jährliche Studienberichte bis zur Einreichung des finalen Studienberichts, welcher im Dezember 2017 fällig wird, innerhalb des PSURs zur Verfügung gestellt werden.

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.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Ranelicsäure, Distrontiumsalsz

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicsäure, Distrontiumsalsz.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

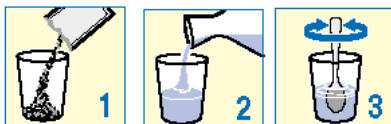
Enthält unter anderem Aspartam (E 951).

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Ranelicsäure, Distrontiumsalsz

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicsäure, Distrontiumsalsz.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

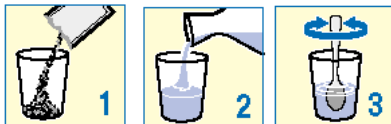
Enthält unter anderem Aspartam (E 951).

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Ranelicsäure, Distrontiumsazl

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicsäure, Distrontiumsazl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

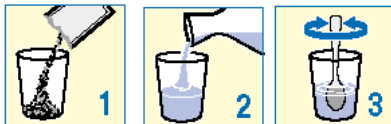
Enthält unter anderem Aspartam (E 951).

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Ranelicsäure, Distrontiumsalsz

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicsäure, Distrontiumsalsz.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem Aspartam (E 951).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

56 Beutel

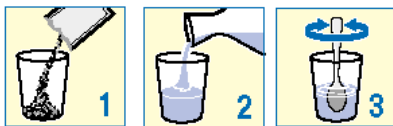
84 Beutel

100 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.



6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

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 Beuteln)
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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Beutel

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

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Ranelicsäure, Distrontiumsalsz
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

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Ranelicsäure, Distrontiumsalz (Strontiumranelat)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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 nichthormonelles Arzneimittel zur Behandlung von schwerer Osteoporose:

- bei postmenopausalen Frauen
- bei 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.

Bei der Anwendung von PROTELOS wurden Fälle von möglicherweise lebensbedrohlichen Hautausschlägen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (DRESS)) berichtet. Beim Stevens-Johnson-Syndrom und der toxisch epidermalen Nekrolyse treten zu Beginn rötliche Punkte oder kreisförmige Flecken am Oberkörper auf, oft auch in Verbindung mit Bläschen. Weitere Anzeichen, auf die Sie achten sollten, sind Geschwüre in Mund, Hals, Nase, den Genitalien und Bindehautentzündung (rote und geschwollene Augen). Diese möglicherweise lebensbedrohlichen Hautausschläge sind oft begleitet von grippeähnlichen Symptomen. Der Ausschlag kann sich zu ausgedehnter Blasenbildung oder zum Abschälen der Haut ausweiten.

Die ersten Anzeichen für DRESS sind grippeähnliche Symptome und ein Ausschlag im Gesicht, gefolgt von einem großflächigen Ausschlag mit erhöhter Körpertemperatur, erhöhten Leberenzymwerten, welche durch Blutuntersuchung nachzuweisen sind, dem Anstieg eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen (Eosinophilie) und geschwollenen Lymphknoten.

Das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermalen Nekrolyse ist während der ersten Behandlungswoche am höchsten, für das Auftreten von DRESS für gewöhnlich nach rund 3-6 Wochen. Wenn bei Ihnen während der Behandlung mit PROTELOS bereits ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxisch epidermale Nekrolyse oder DRESS aufgetreten ist, dürfen Sie PROTELOS keinesfalls erneut einnehmen.

Wenn bei Ihnen ein Ausschlag oder oben beschriebene Hautreaktionen auftreten, brechen Sie die Behandlung mit PROTELOS ab, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf und informieren Sie ihn über Ihre Einnahme von PROTELOS.

Falls Sie asiatischer Herkunft sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie PROTELOS einnehmen, da bei Ihnen das Risiko für Hautreaktionen höher sein kann.

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 Tetrazykline oder Chinolone (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.

Einnahme von PROTELOS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nahrungsmittel, 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

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 mit Protelos 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 Wasser 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 zu viele Beutel von PROTELOS eingenommen haben, 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.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die Häufigkeit der aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen wird nach folgendem System definiert:

- Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Häufig:

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. Zu den Anzeichen für ein Blutgerinnsel gehören schmerzhafte Schwellung der Beine, plötzliche Schmerzen im Brustbereich oder erschwertes Atmen. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich feststellen.

Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen, Hautreizungen, Gedächtnisstörungen, Bewusstseinsstörungen.

Die 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:
Krampfanfälle

Selten:
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (DRESS, *siehe Abschnitt 2*)

Sehr selten:
Es wurden möglicherweise lebensbedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) beobachtet (*siehe Abschnitt 2*).

Nicht bekannt:
Erbrechen, Schmerzen im Bauchraum, Reflux (Sodbrennen), Verdauungsstörungen, Verstopfung, Blähungen, Mundtrockenheit, Ameisenlaufen, Schwindel, Drehschwindel, Schlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit), Entzündung der Leber (Hepatitis), Reizungen der Mundschleimhaut (wie z.B. Schleimhautveränderungen im Mundbereich und Zahnfleischentzündung), Knochen-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Haarausfall, verminderte Bildung von Blutzellen im Knochenmark, Juckreiz, Nesselsucht, Blasenbildung, Angioödem (wie z.B. Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Halses, Atem- oder Schluckbeschwerden), Schwellung der Gliedmaßen, Unwohlsein, Gefühl der Verwirrung, Überreaktion der Bronchien (die Symptome beinhalten Keuchen, Kurzatmigkeit und Husten).

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

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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.

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: Ranelicsäure, Distrontiumsals (Strontiumranelat). Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicsäure, Distrontiumsals (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

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
Тел: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

Galepharma Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 640 00 07

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Ελλάδα

Österreich

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

Χ.Α.Παπαέλληνας & Σία Λτδ
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel: +46 (8) 52 25 08 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.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Anhang IV

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erklärung des
CHMP über die wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der
Empfehlung des PRAC**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Bewertung von Protelos/Osseor durch den PRAC

Hintergrundinformationen

In der Europäischen Union gibt es zwei zentral zugelassene Arzneimittel, die Strontiumranelat enthalten: Protelos und Osseor, die beide im September 2004 zugelassen wurden.

Strontiumranelat, der Wirkstoff von Protelos/Osseor, besteht aus zwei stabilen Strontiumatomen und einem Molekül Ranelicsäure. Strontiumranelat dissoziiert im Magen-Darm-Trakt. Strontium ist ein Kation, das chemisch und physiologisch eng mit Kalzium verwandt ist. Ranelicsäure ist ein organisches, stark polares Molekül ohne pharmakologische Wirkung. Es wird angenommen, dass Strontium durch einen doppelten Mechanismus wirkt: eine Hemmung der Resorption durch Osteoklasten und eine Aufrechterhaltung oder Stimulation der Knochenbildung durch Osteoblasten.

Der PRAC beurteilte die als Teil der routinemäßigen Nutzen-Risiko-Bewertung innerhalb eines regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichtes (PSUR) für den Zeitraum vom 22. September 2011 bis zum 21. September 2012 vorgelegten Daten und erhob Bedenken hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit über das bereits bekannte Risiko venöser Thromboembolien hinaus.

Als Ergebnis der Beurteilung durch den PRAC wurde ein erhöhtes Risiko für schwere Herzkrankheiten (einschließlich Myokardinfarkt) festgestellt und im April 2013 wurden Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich speziell auf die festgestellten Risiken beziehen, empfohlen. Die Maßnahmen zur Risikominimierung beinhalten die Reduzierung der Zielpopulation durch den Ausschluss von Patienten mit hohem Risiko für ischämische Herzerkrankungen und die Beschränkung der Anwendungsgebiete auf Patienten mit schwerer Osteoporose, die am ehesten von einer Behandlung profitieren.

Nach der Einführung der oben genannten Maßnahmen zur Risikominimierung wurde eine weitere eingehende Beurteilung von Nutzen und Risiken von Arzneimitteln mit Strontiumranelat als notwendig erachtet und das aktuelle Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

Wissenschaftliche Diskussion

Die Population mit postmenopausaler Osteoporose (PMO) für Strontiumranelat umfasst Daten aus sieben randomisierten Studien: zwei Phase-II-Studien, CL2-004 (Meunier, 2002; NP07869) und CL2-005 (Reginster 2002; NP08511), und fünf Phase-III-Studien, CL3-009 (Meunier, 2004; NP08338/NP22819), CL3-010 (Reginster 2005; NP08340 /NP22824), CL3-013 (Hwang 2008; NP22514), CL3-015 (Liu 2009; NP25026) und CL3-017 (NP24357). Diese Population umfasste 7 572 Patienten (3 803 mit Strontiumranelat behandelte Patienten vs. 3 769 mit Placebo behandelte Patienten).

Um die Auswirkungen der in die Produktinformationen aufgenommenen Beschränkungen zu beurteilen, d. h. die Beschränkung auf Patienten mit schwerer Osteoporose und Patienten ohne Gegenanzeigen (aktuelle oder frühere venöse thromboembolische Ereignisse (VTE), einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie; vorübergehende oder dauerhafte Immobilisierung z. B. aufgrund von postoperativer Erholung oder länger andauernder Bettruhe; bestätigte aktuelle oder frühere ischämische Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese oder unkontrollierter Bluthochdruck), wurden Post-hoc-Untergruppenanalysen der bestehenden Daten aus klinischen Prüfungen durchgeführt.

Unabhängig von der verwendeten Definition des Schweregrads der Osteoporose ändern sich im Vergleich zum Datensatz der PMO-Gesamtpopulation die Schätzungen hinsichtlich der kardialen und thromboembolischen Risiken in der beschränkten Population (Ausschluss jener mit Gegenanzeigen). Allerdings bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die statistische Aussagekraft aufgrund der beschränkten Stichprobengröße und der Ereignisrate und damit rund um die durch diese Untergruppenanalysen gelieferte Sicherheit.

Darüber hinaus äußerte der PRAC ernste Bedenken, ob die aufgenommenen Gegenanzeigen und Warnhinweise zur Minimierung der kardialen und thromboembolischen Risiken in der klinischen Praxis ausführbar sind, wenn man bedenkt, dass Strontiumranelat für die Langzeitbehandlung einer Population von älteren Patienten angezeigt ist, deren Herz-Kreislauf-Status sich im Laufe der Zeit verschlechtern kann.

Außerdem berücksichtigte der PRAC alle anderen Risiken im Zusammenhang mit Strontiumranelat (hierzu zählen schwere Hautreaktionen [einschließlich DRESS-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse], Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Hepatitis und Zytopenien). All diese Risiken können schwerwiegend sein und zu erheblichen Problemen im Alltag führen, insbesondere wenn man die Zielpopulation von älteren Patienten in Langzeitbehandlung berücksichtigt.

Es wurde eine Ad-Hoc-Expertengruppe bestehend aus Experten aus verschiedenen Bereichen, darunter Osteoporose, Kardiologie, Epidemiologie und Allgemeinmedizin, einberufen, um den PRAC zu beraten. Im Hinblick auf die vorgelegten Daten und andere verfügbare Behandlungsalternativen waren einige Experten, insbesondere die Experten für Osteoporose, der Meinung, dass eine bestimmte Patientengruppe von dem Arzneimittel profitieren könnte. Allerdings waren die Experten der Auffassung, dass Strontiumranelat, falls verfügbar, nur als Zweitlinientherapie bei Patienten mit schwerer Osteoporose gemäß Definition der WHO und jenen, die andere alternative Behandlungen nicht vertragen, verschrieben werden sollte. Die Experten gaben auch an, dass Strontiumranelat nur bei schwerer Osteoporose mit signifikanten Fragilitätsfrakturen, wie etwa der Hüfte, und nicht „trivialen“ Frakturen, wie etwa des Mittelhandknochens (was als Beispiel genannt wurde), angewendet werden sollte.

Radiologische Wirbelfrakturen sind ein häufiger Befund bei postmenopausalen Frauen und in der Regel asymptomatisch. Eine typische symptomatische Wirbelfraktur verursacht akute Schmerzen und verminderte Mobilität, die etwa einen Monat andauert. Frakturen, die eine Operation erfordern, sind der gefährlichste Aspekt der Osteoporose. Hüftfrakturen und insbesondere die darauf folgende Operation sind mit Risiken, wie etwa dauerhafter Behinderung und erhöhter Sterblichkeit, verbunden.

Auf der Grundlage der Gesamtdaten zu Frakturen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien bei postmenopausalen Frauen wird geschlossen, dass Strontiumranelat nur einen geringen Nutzen bei der Reduzierung von Frakturen, insbesondere der schwerwiegendsten Arten von Frakturen, hat. In der PMO-Population betrug die Reduktion von nicht-vertebralen Frakturen bei den mit Strontiumranelat behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo fünf Ereignisse pro 1000 PJ und von neuen vertebralem Frakturen 15 Ereignisse pro 1000 PJ. Die Reduktion von Hüftfrakturen betrug etwa 0,4 Ereignisse pro 1000 PJ (nicht signifikant).

Für diese Beurteilung wurden neue Untergruppenanalysen der Daten aus klinischen Prüfungen durchgeführt, um zu untersuchen, ob der in der PMO-Population festgestellte geringe Nutzen in der derzeit zugelassenen Patientenpopulation aufrechterhalten wurde. Diese Analysen haben Einschränkungen, da sie ungeplant waren und niedrige Zahlen aufweisen, aber der PRAC war der Ansicht, dass die Ergebnisse Fragen dazu aufwerfen, ob die in der PMO-Gesamtpopulation beobachtete Effektgröße in der beschränkten Population überhaupt aufrechterhalten wird.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zuge schriftlicher und mündlicher Erklärungen eingereicht wurden, schlussfolgerte der PRAC Folgendes:

Strontiumranelat ist mit einer Reihe schwerer Risiken verbunden: hierzu zählen schwere Herzkrankheiten (einschließlich Myokardinfarkt), thromboembolische Ereignisse (einschließlich VTE), schwere Hautreaktionen (einschließlich DRESS-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse), Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Hepatitis und Zytopenien. Für die kardialen und thromboembolischen Ereignisse wurden die Häufigkeiten basierend auf Daten aus kontrollierten klinischen Studien berechnet. In diesen Studien wurde ein statistisch signifikanter Anstieg schwerer Herzerkrankungen von vier Ereignissen pro 1000 PJ für die Gruppe der mit Strontiumranelat behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet. Hierbei kam es bei Myokardinfarkten zu zwei zusätzlichen Ereignissen pro 1000 PJ. Die Zahl der zusätzlichen thromboembolischen Ereignisse im Zusammenhang mit der Strontiumranelat-Behandlung belief sich ebenfalls auf vier pro 1000 PJ. Hierbei kam es bei VTE zu zwei zusätzlichen Ereignissen pro 1000 PJ.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Satz von retrospektiven Untergruppenanalysen der PMO-Studien vor, um die Auswirkungen des Ausschlusses von Patienten mit Gegenanzeigen in Bezug auf kardiovaskuläre und thromboembolische Risiken gemäß den aktuellen Produktinformationen zu betrachten. Der Ausschluss der betreffenden Patienten hatte einen Einfluss auf die statistische Signifikanz der beobachteten erhöhten Risiken. Allerdings besteht Unsicherheit in Bezug auf die statistische Aussagekraft der Untergruppenanalysen aufgrund der beschränkten Stichprobengröße und der Ereignisrate und damit rund um die durch diese Untergruppenanalysen gelieferte Sicherheit.

Es bestehen ernste Bedenken, ob die aufgenommenen Gegenanzeigen und Warnhinweise zur Minimierung der kardialen und thromboembolischen Risiken in der klinischen Praxis ausführbar sind, wenn man bedenkt, dass Strontiumranelat für die Langzeitbehandlung einer Population von älteren Patienten angezeigt ist, deren Herz-Kreislauf-Status sich im Laufe der Zeit verschlechtern kann.

Bei der Überprüfung der Daten zu Frakturen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien bei postmenopausalen Frauen wurde die Größe des Nutzens für die Frakturprävention als gering befunden, insbesondere in Bezug auf die schwersten Arten von Frakturen. Die Reduktion von nicht-vertebralen Frakturen bei den mit Strontiumranelat behandelten Patienten betrug im Vergleich zu Placebo fünf Ereignisse pro 1000 PJ und von neuen vertebralem Frakturen 15 Ereignisse pro 1000 PJ. Die Reduktion der nicht-vertebralen Frakturen bestand hauptsächlich aus Frakturen von Rippen/Brustbein, Becken/Kreuzbein und Oberarmknochen. Die beobachtete Reduktion von Hüftfrakturen betrug etwa 0,4 Ereignisse pro 1000 PJ (nicht signifikant). Die vorgestellten neuen Untergruppenanalysen warfen Fragen dazu auf, ob die in der PMO-Gesamtpopulation beobachtete Effektgröße in der beschränkten Population aufrechterhalten wird.

Der PRAC schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Strontiumranelat unter Berücksichtigung der festgestellten schweren Risiken, für die es erhebliche Zweifel gibt, dass sie sich bei Langzeitbehandlungen hinreichend mindern lassen, im Rahmen des in Bezug auf die Frakturprävention nachgewiesenen geringen Nutzens nicht als positiv erachtet werden kann.

Der PRAC empfahl daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Protelos und Osseor und war der Ansicht, dass zur Aufhebung der Aussetzung weitere robuste Daten erforderlich sind, welche die Identifizierung einer Patientenpopulation ermöglichen, bei welcher der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Protelos und Osseor (Strontiumranelat), eingeleitet von der Europäischen Kommission.
- Der Ausschuss überprüfte alle Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Strontiumranelat, einschließlich retrospektiver Untergruppenanalysen des Datensatzes postmenopausaler Frauen aus klinischen Prüfungen, um die Auswirkungen der kürzlich eingeführten Beschränkungen auf die Sicherheit der Patienten und die beobachtete Effektgröße zu betrachten.
- Der Ausschuss nahm Kenntnis von einer Reihe von Risiken im Zusammenhang mit Strontiumranelat: hierzu zählen schwere Herzkrankheiten (einschließlich Myokardinfarkt), thromboembolische Ereignisse (einschließlich VTE), schwere Hautreaktionen (einschließlich DRESS-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse), Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Hepatitis und Zytopenien.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass der Ausschluss von Patienten mit Gegenanzeigen in Bezug auf kardiovaskuläre und thromboembolische Risiken einen Einfluss auf die statistische Signifikanz der beobachteten erhöhten Risiken hat. Allerdings besteht Unsicherheit in Bezug auf die statistische Aussagekraft der Untergruppenanalysen aufgrund der beschränkten Stichprobengröße und der Ereignisrate und rund um die durch diese Analysen gelieferte Sicherheit.
- Der Ausschuss war auch der Auffassung, dass ernste Bedenken bestehen, ob die aufgenommenen Gegenanzeigen und Warnhinweise zur Minimierung der kardialen und thromboembolischen Risiken in der klinischen Praxis ausführbar sind, wenn man bedenkt, dass Protelos und Osseor für die Langzeitbehandlung einer Population von älteren Patienten angezeigt sind, deren Herz-Kreislauf-Status sich im Laufe der Zeit verschlechtern kann.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass bei der Überprüfung der Daten zu Frakturen aus randomisierten, placebokontrollierten Studien bei postmenopausalen Frauen der Nutzen für die Frakturprävention als gering zu befinden ist, insbesondere in Bezug auf die schwersten Arten von Frakturen. Die retrospektiven Untergruppenanalysen werfen Fragen dazu auf, ob die in der postmenopausalen Gesamtpopulation beobachtete Wirkung in der beschränkten Population aufrechterhalten wird.
- Der Ausschuss schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Protelos und Osseor angesichts der verfügbaren Daten unter Berücksichtigung der Anzahl der festgestellten schweren Risiken, für die es erhebliche Zweifel gibt, dass sie sich bei Langzeitbehandlungen hinreichend mindern lassen, im Rahmen des in Bezug auf die Frakturprävention nachgewiesenen geringen Nutzens nicht als positiv erachtet werden kann –

empfahl der PRAC nach Prüfung der Angelegenheit die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Protelos und Osseor.

Detaillierte Erklärung des CHMP über die wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Der CHMP berücksichtigte die Empfehlung des PRAC sowie die zusätzlichen Informationen, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowohl schriftlich als auch in einer mündlichen Erklärung vorgebracht wurden.

Punkte der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC und wissenschaftliche Begründung für die Position des CHMP

Die Bewertung der neu festgestellten Risiken und vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung

Der CHMP stimmte den Schlussfolgerungen des PRAC zu, dass die Anwendung von Strontiumranelat in einer breiten Osteoporosepopulation (postmenopausale Population) mit einer Reihe schwerer Risiken verbunden ist: hierzu zählen schwere Herzkrankheiten (einschließlich Myokardinfarkt), thromboembolische Ereignisse (einschließlich VTE), schwere Hautreaktionen (einschließlich DRESS-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse), Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Hepatitis und Zytopenien.

Für die kardialen und thromboembolischen Ereignisse wurden die Häufigkeiten basierend auf Daten aus kontrollierten klinischen Studien berechnet. In der Population der postmenopausalen Frauen der gepoolten klinischen Prüfungen (PMO-Patienten-Datensatz, n = 7 572), die 3 803 mit Strontiumranelat behandelte Patienten (11 270 Patientenjahre) umfasste, betrug die Odds-Ratio [95-%-KI] für Myokardinfarkt (MI) bei mit Strontiumranelat behandelten versus mit Placebo behandelten Patienten 1,60 [1,07; 2,38], p = 0,020. Der CHMP stellte fest, dass die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität in der Strontiumranelat-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nicht erhöht waren. Die Nachbeobachtungsphase in klinischen Studien nach Auftreten eines UE, wie etwa MI, wurde auf 30 Tage beschränkt, würde aber frühe Todesfälle aufgrund von MI abdecken.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Satz von retrospektiven Untergruppenanalysen der Studien zu postmenopausalen Frauen vor, um die Auswirkungen des Ausschlusses von Patienten mit Gegenanzeigen in Bezug auf kardiovaskuläre und thromboembolische Risiken gemäß den aktuellen Produktinformationen zu betrachten. Der CHMP stimmte der Schlussfolgerung des PRAC zu, dass diese retrospektiven Untergruppenanalysen mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind. Doch die Analysen des kardiovaskulären Risikos in einer beschränkten Population von Patienten ohne Gegenanzeigen (n = 4 040) zeigen eine Odds-Ratio [95-%-KI] für MI in der Strontiumranelat-Gruppe versus Placebo von 0,99 [0,48; 2,04], p = 0,988. Ebenso war das Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse in der Untergruppe der Patienten ohne Gegenanzeigen reduziert (von 1,22, 95-%-KI [1,02-1,48], p = 0,034 auf 1,13, 95-%-KI [0,82-1,57], p = 0,443), so dass der Unterschied im Vergleich zu Placebo nicht mehr statistisch signifikant ist.

Mit Blick auf die Verschiebung der Punktschätzungen in den verschiedenen Analysen (je nachdem, welche Definition für den Schweregrad der Osteoporose verwendet wurde) gab es eine klare Tendenz zur Neutralisierung des kardiovaskulären Risikos in der Patientenpopulation ohne Gegenanzeigen. Dies weist darauf hin, dass die Einführung dieser Gegenanzeigen bei der Minimierung der beobachteten Risiken in der Gesamtpopulation der postmenopausalen Frauen erfolgreich war. Es muss jedoch anerkannt werden, dass die Aussagekraft dieser Untergruppenanalysen begrenzt ist, da es sich um Post-hoc-Analysen handelt und die Stichprobe klein war, und etwaige statistische Rückschlüsse zu Subpopulationen mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, die aus der Gesamtpopulation der Patienten abgeleitet wurden, mit Vorsicht

interpretiert werden müssen. Aus methodischer Sicht würde eine definitive Schlussfolgerung zu dieser Angelegenheit die Analyse eines anderen Datensatzes erfordern.

In der aktuellen Risiko-Bewertung wurden vom CHMP drei epidemiologische Studien (DSRU, CLE-12911-021, CPRD), die unter Beobachtungsbedingungen mit unterschiedlichen Designs und Methoden durchgeführt wurden, berücksichtigt. Die Studien waren gut durchgeführt und recht groß und hatten eine angemessene Nachbeobachtungsdauer. Die Studie CLE-12911-021, zum Beispiel, war eine internationale, prospektive Kohortenbeobachtungsstudie (nicht-interventionell), die in sieben EU-Ländern mit dem Hauptziel durchgeführt wurde, eine Kohorte von postmenopausalen Frauen, die mit Strontiumranelat behandelt wurden, mit besonderem Augenmerk auf alle potenziellen Sicherheitsbedenken 3 Jahre lang nachzubeobachten. Der Sicherheitsdatensatz bestand aus 12 076 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von $32,0 \pm 9,7$ Monaten [24 956 Patientenjahre (PJ)]. Es wird anerkannt, dass diese Studien Einschränkungen aufweisen, wie etwa eine relativ niedrige Anzahl an Strontiumranelat-Patienten und eine niedrige Exposition in der Studie CPRD bzw. das Fehlen von Komparatoren (Kohortenstudie, DSRU). Aber keine dieser Studien lieferte Evidenz für ein erhöhtes Myokardinfarktisiko im Zusammenhang mit Strontiumranelat.

Der PRAC äußerte ernste Bedenken, ob die aufgenommenen Gegenanzeigen und Warnhinweise zur Minimierung der kardialen und thromboembolischen Risiken in der klinischen Praxis ausführbar sind, wenn man bedenkt, dass Strontiumranelat für die Langzeitbehandlung einer Population von älteren Patienten angezeigt ist, deren Herz-Kreislauf-Status sich im Laufe der Zeit verschlechtern kann. Der CHMP erkennt an, dass dies eine Herausforderung darstellt. Doch der CHMP gelangte zu der Ansicht, dass die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos eine grundlegende Aufgabe praktizierender Ärzte ist, vor allem unter Berufung auf zugängliche Informationen (wie etwa die Familien- und die persönliche Anamnese, Raucherstatus, Body Mass Index, Taillenumfang, Blutdruck) und häufig untersuchte Laborwerte (wie etwa Blutzucker und -lipide). Dies ist bei vielen Therapieentscheidungen bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen erforderlich und Ärzte sind damit vertraut, sich diesen Aspekten beim Treffen von Nutzen-Risiko-Entscheidungen für einzelne Patienten zu widmen.

Um den Bedenken, dass sich das kardiovaskuläre Risiko im Laufe der Zeit in der überwiegend älteren Zielpopulation erheblich erhöhen könnte, entgegenzuwirken, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen regelmäßige Beurteilungen des kardiovaskulären Risikos der Patienten vor. Wiederholte Risikobeurteilungen sind eine Herausforderung, sollten aber innerhalb der normalen klinischen Praxis dennoch möglich sein. Zur Unterstützung dieser Maßnahme werden Schulungsmaterialien, einschließlich einer Checkliste für verschreibende Ärzte und eines Patientenpasses, eingeführt werden.

Die Ansicht, dass das Risiko in der klinischen Praxis kontrollierbar ist, wurde auch von der Mehrheit der Mitglieder der Ad-hoc-Expertengruppe zum Ausdruck gebracht, die vom PRAC zur Erörterung von Strontiumranelat einberufen wurde. Die Experten waren auch der Ansicht, dass es eine Gruppe von Patienten mit schwerer Osteoporose gemäß Definition der WHO gibt, die alternative Behandlungsmethoden nicht vertragen und von Strontiumranelat profitieren könnten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Studienentwurf für eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) unter Verwendung der Datenbanken der EU-ADR Alliance vor. Die Studie war dazu konzipiert, die Inzidenzraten kardialer und thromboembolischer Ereignisse bei mit Strontiumranelat und anderen Behandlungen behandelten Patienten sowie die Prävalenz von Gegenanzeigen bei Patienten, die Strontiumranelat vor und nach der Übermittlung der direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) im Jahr 2013, in der die damals eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung erklärt wurden, erhalten hatten, zu vergleichen. Es wird erwartet, dass dadurch das Risiko in der beschränkten Population besser charakterisiert sowie die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung beurteilt werden. Der

CHMP war der Ansicht, dass der vorgeschlagene Studienentwurf diesen Problemen entgegenzuwirken scheint, und unterstützte die vorgeschlagene Strategie.

Darüber hinaus wurden weitere relevante Änderungen in die Produktinformation von Strontiumranelat aufgenommen, welche die Gegenanzeigen und Warnhinweise sowie die Beschränkung des Anwendungsgebiets von Strontiumranelat auf Patienten mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln aufgrund von zum Beispiel Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht möglich ist, zu unterstützen. Es kann aus gutem Grund davon ausgegangen werden, dass die bedeutenden Anwendungsbeschränkungen zusammen mit der umfangreichen Risikokommunikation und den Schulungsmaterialien, bestehend aus einer neuen DHPC, einer Checkliste für verschreibende Ärzte und einem Patientenpass, bei Ärzten und Patienten ein entsprechendes Bewusstsein für eine vorsichtige Exposition gegenüber diesem Arzneimittel schaffen.

Nutzen von Strontiumranelat bei der Behandlung von Osteoporose

Obwohl man sich einig war, dass der gepoolte Datensatz zu postmenopausalen Frauen für die Sicherheitsbewertung relevant ist, war der CHMP der Auffassung, dass die Wirksamkeit gegen Frakturen basierend auf Daten aus den Phase-III-Studien TROPOS und SOTI, die über drei Jahre in einer Population mit hohem Frakturrisiko durchgeführt wurden und in denen Frakturen als primärer Endpunkt definiert wurden, analysiert werden sollte. Die Aufnahme von Daten aus kleinen Phase-II- und Phase-III-Studien in einer Population mit niedrigerem Risiko und mit einer Studiendauer von 1-2 Jahren (mit Knochenmineraldichte als primären Endpunkt) kann die Wirksamkeit von Strontiumranelat gegen Frakturen verfälscht haben. Die Wirksamkeit bei der Reduktion von vertebrealen Frakturen wurde in der Pivotstudie SOTI (n = 1640) mit einer relativen Risikoreduktion von -41 % über 3 Jahre deutlich gezeigt. Das Ausmaß dieser Wirkung ist dem von Bisphosphonaten ähnlich.

Hüftfrakturen wurden im Phase-III-Programm nicht speziell untersucht, da es in den einschlägigen Leitlinien zum Zeitpunkt der Studienplanung nicht speziell gefordert wurde; der primäre Endpunkt in der Studie TROPOS war die Inzidenz neuer peripherer (nicht-spinaler) osteoporotischer Frakturen. Die relative Risikoreduktion proximaler Frakturen im Bereich des Femurs und der Hüfte im Zusammenhang mit Strontiumranelat über drei Jahre (FAS-Population von TROPOS) war im Vergleich zu Placebo statistisch nicht signifikant: 15 % (RR = 0,85, 95-%-KI [0,61; 1,19], p = 0,333) bzw. 21 % (RR = 0,79, 95-%-KI [0,59; 1,06], p = 0,112).

Das Potenzial für die Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen wurde aus Post-hoc-Untergruppenanalysen von Patienten mit hohem Risiko für Hüftfrakturen (Alter ≥ 74 Jahre und T-score für den Femurhals $\leq -2,4$) in der Studie TROPOS entsprechend einer Differenz von 7,3 Ereignissen pro 1000 PJ abgeleitet; RR 0,64, 95-%-KI [0,41; 1,00], p = 0,046. Es ist zu beachten, dass es eine plausible Begründung für die Auswahl dieser Untergruppe gab. Es wurden zusätzliche Analysen von noch kleineren Untergruppen von Patienten (mit unterschiedlichen Schweregraden der Osteoporose und unterschiedlichem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) in diesem Befassungsverfahren gemäß Artikel 20 vom Inhaber der Genehmigung wie vom PRAC gefordert vorgelegt. Jedoch sind diese Schätzungen aufgrund der begrenzten Stichprobengröße mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und man ist der Auffassung, dass sie das Ausmaß der zu erwartenden Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen nicht zuverlässig widerspiegeln. Es sind seit Zulassung des Arzneimittels keine wichtigen neuen Daten zur Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen basierend auf Analysen der Studie TROPOS verfügbar geworden und daher gibt es keine Grundlage für ein Infragestellen dieses Wirksamkeitsanspruchs. Darüber hinaus ist die Evidenz für die Wirksamkeit bei der Prävention von Hüftfrakturen bei einigen der anderen Arzneimittel, die zur Behandlung von Osteoporose zugelassen sind, mit der Evidenz für Strontiumranelat durchaus vergleichbar.

Nutzen-Risiko-Verhältnis mit den neu vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung

Strontiumranelat ist mit einer Reihe von schweren unerwünschten Ereignissen, einschließlich schwerer Herzkrankheiten, thromboembolischer Ereignisse, schwerer Hautreaktionen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Hepatitis und Zytopenien, verbunden. Im Einklang mit den vom PRAC geäußerten Bedenken schlussfolgerte der CHMP, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Strontiumranelat neu bewertet werden muss und Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden müssen, damit der Nutzen in einer neu definierten Zielpatientenpopulation gegenüber den Risiken überwiegen kann.

Der CHMP berücksichtigte, dass ein Bedarf für alternative Behandlungen der Osteoporose besteht, da aus der Literatur bekannt ist, dass ein signifikanter Anteil an Patienten die Behandlung mit Bisphosphonaten (d. h. den am häufigsten verwendeten Arzneimitteln) innerhalb des ersten Jahres abbricht, während andere Patienten Gegenanzeigen oder eine Unverträglichkeit gegen andere Arzneimittel zur Behandlung von Osteoporose aufweisen.

Strontiumranelat hat einen Wirkmechanismus, der sich von anderen verfügbaren Arzneimitteln unterscheidet. Dies könnte eine wertvolle Alternative darstellen, vor allem in der Langzeitbehandlung von Osteoporose und für Patienten, für die eine Behandlung mit anderen zur Behandlung von Osteoporose zugelassenen Arzneimitteln aufgrund von zum Beispiel Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht möglich ist.

Soweit vertebrale Frakturen betroffen sind, hat Strontiumranelat eine vergleichbare Wirksamkeit gegen Frakturen wie Bisphosphonate. Das Verhindern von vertebrealen Frakturen ist ein wichtiges Ziel der Behandlung, da sie mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden sind, einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben und bekanntermaßen künftige Frakturen vorhersagen.

Der CHMP ist sich einig, dass man nicht der Ansicht sein kann, dass der Nutzen von Strontiumranelat bei einer breiten Osteoporose-Population gegenüber möglichen Nebenwirkungen überwiegt. Allerdings unterstützen die retrospektiven Untergruppenanalysen, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt wurden, die Schlussfolgerung, dass die Risiken für vaskuläre Komplikationen durch den Ausschluss von Patienten mit einem festgestellten erhöhten kardiovaskulären Risiko anscheinend auf ein neutrales Niveau reduziert werden, während die Wirksamkeit gegen Frakturen anscheinend aufrechterhalten wird, auch in der Untergruppe von Patienten mit schwerer Osteoporose.

Nach Berücksichtigung all dieser Belange sowie der Empfehlung des PRAC und der mündlichen Erklärung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen während der Plenarsitzung des CHMP beschloss der Ausschuss, dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weitere Fragen zu stellen und eine eingehende Erörterung sowie Vorschläge für geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung der oben genannten Risiken von Strontiumranelat zu fordern. Nach Prüfung der Vorschläge, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als Antwort auf diese Fragen vorgelegt wurden, schlussfolgerte der CHMP, dass den verbleibenden Belangen ausreichend entgegengewirkt wird, und befürwortete die vorgeschlagenen Produktinformationen, die Schulungsmaterialien und die Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS). Folglich gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Strontiumranelat in einer beschränkten Zielpopulation positiv ist, sofern die vorgeschlagenen Maßnahmen erfolgreich umgesetzt werden.

Die Umsetzung dieser Maßnahmen zur Risikominimierung werden sowohl in den regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten als auch durch die Ergebnisse der auferlegten PASS regelmäßig bewertet werden. Der Risikomanagementplan wird aktualisiert, um alle vereinbarten Maßnahmen aufzunehmen.

Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte die Empfehlung des PRAC sowie alle Informationen, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowohl schriftlich als auch in einer mündlichen Erklärung vorgebracht wurden.
- Der CHMP kam überein, dass eine Reihe von Risiken im Zusammenhang mit Strontiumranelat bestehen, einschließlich eines erhöhten Risikos für schwere Herzkrankheiten, die in der postmenopausalen Population beobachtet wurden.
- Der CHMP kam überein, dass die vorgelegten retrospektiven Untergruppenanalysen mit Unsicherheiten behaftet sind. Allerdings war der CHMP der Auffassung, dass diese eine klare Tendenz zur Neutralisierung des kardiovaskulären Risikos zeigen, wenn die Population auf Patienten mit schwerer Osteoporose ohne Gegenanzeigen beschränkt wird. Dies spricht dafür, dass die zuvor eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Minimierung des kardiovaskulären Risikos, das in der postmenopausalen Population festgestellt wurde, erfolgreich sind.
- Der CHMP kam überein, dass die Umsetzung aller vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung eine Herausforderung darstellt. Wiederholte Risikobewertungen wurden innerhalb der normalen klinischen Praxis dennoch als durchführbar erachtet, wie von der Mehrheit der Mitglieder des Treffens der Ad-hoc-Expertengruppe, die zur Erörterung von Strontiumranelat einberufen wurde, zum Ausdruck gebracht wurde.
- Angesichts der Gesamtheit der Risiken im Zusammenhang mit Strontiumranelat hielt der CHMP es für angemessen, die Anwendung von Strontiumranelat auf Patienten, bei denen die Behandlung mit anderen Arzneimitteln aufgrund von zum Beispiel Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht möglich ist, zu beschränken.
- Der CHMP forderte vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) zur Beurteilung, ob die eingeführten Beschränkungen innerhalb der beschränkten Patientenpopulation, die Strontiumranelat voraussichtlich erhalten wird, eingehalten werden, und um weitere Informationen über die Risiken des Arzneimittels und über die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu erfassen.
- Obwohl man sich einig war, dass der gepoolte Datensatz zu postmenopausalen Frauen für die Sicherheitsbewertung relevant ist, war der CHMP der Auffassung, dass die Wirksamkeit gegen Frakturen basierend auf Daten aus klinischen Studien, in denen Frakturen als primärer Endpunkt definiert wurden, analysiert werden sollte. In dieser Hinsicht wird das Ausmaß des Nutzens von Strontiumranelat bei der Frakturprävention als unverändert erachtet –

gelangte der CHMP nach Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom Januar 2014 und der Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Informationen zu der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Strontiumranelat in der beschränkten Population unter Berücksichtigung der vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten, weiterhin positiv ist.

Der CHMP empfahl daher die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Protelos und Osseor.