

▼ 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 Distrontiumranelat 9 H₂O (Strontiumranelat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Beutel enthält ebenfalls 20 mg Aspartam (E951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Gelbes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der schweren Osteoporose:

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene orale Dosis liegt bei einmal täglich einem Beutel PROTELOS 2 g. Entsprechend der Art der Erkrankung ist Strontiumranelat zur Langzeittherapie bestimmt.

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

Patienten, die mit Strontiumranelat behandelt werden, sollten Vitamin D und Calcium als Nahrungsergänzung erhalten, wenn die

Aufnahme durch die Nahrung unzureichend ist.

Ältere Patienten

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

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 Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiale ischämische Ereignisse

In gepoolten randomisierten placebokontrollierten Studien an postmenopausalen 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 Behand-

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Eine *in vivo* durchgeführte klinische Interaktionsstudie zeigte, dass die Anwendung von Aluminium- und Magnesiumhydroxid

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die klinischen Studien zu PROTELOS wurden an nahezu 8000 Teilnehmern durchgeführt.

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

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

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

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen sind wie folgt beschrieben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Venöse Thromboembolie

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

Myokardinfarkt

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut)
	Selten	Knochenmarkdepression [#] Eosinophilie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Verwirrungszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
		Bewusstseinsstörungen
		Gedächtnisschwund
		Schwindel
	Gelegentlich	Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Venöse Thromboembolie (VTE)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Bronchiale Hyperreaktivität
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
		Diarrhoe und dünner Stuhl
		Erbrechen
		Abdominale Schmerzen
		Gastrointestinale Schmerzen
		Gastroösophagealer Reflux
		Dyspepsie
		Obstipation
	Gelegentlich	Reizungen der Mundschleimhaut (Stomatitis und/oder Ulzeration im Mundbereich)
		Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis
	Gelegentlich	Erhöhte Serumtransaminase-Werte (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Angioödem) [§]
	Häufig	Ekzeme
	Gelegentlich	Dermatitis
		Alopezie
	Selten	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4) [#]
	Sehr selten	Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse* (siehe Abschnitt 4.4) [#]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Muskulo-skelettaler Schmerz (Muskelkrämpfe, Myalgie, Knochenschmerz, Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten) [§]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Wassereinlagerung in Armen und Beinen (peripheres Ödem)
	Gelegentlich	Pyrexie (in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut)
		Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) ^a

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

* In asiatischen Ländern als „selten“ berichtet

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

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

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 nichtresorbierbaren Wirkstoffes in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen – 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 behandelte 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 Beckenkambioptien, 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 ver-

muten, 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 Frakturvermeidung 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 vertebrealen Fraktur von 41 % (Tab. 1). Der Unterschied war vom ersten Jahr an signifikant. Ähnlicher Nutzen konnte an Frauen mit mehrfachen Frakturen als Ausgangswert gezeigt werden. Hinsichtlich klinischer vertebraler Frakturen (definiert als Frakturen assoziiert mit Rückenschmerzen und/oder einem 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 Qualist 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.

Siehe Tabelle 1

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 vertebrealen 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 vertebrealen 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).

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];

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

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

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

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

$p < 0,001$), der ähnlich dem in den Phase III Zulassungsstudien zur Frakturreduktion bei postmenopausalen Frauen war. Statistisch signifikante Anstiege der BMD am Schenkelhals und an der Gesamthüfte ($p < 0,001$) wurden nach 12 Monaten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Strontiumranelat besteht aus 2 Atomen stabilem Strontium und 1 Molekül Ranelicsäure. Diese organische Komponente verbindet die günstigsten Eigenschaften bezüglich Molekulargewicht, Pharmakokinetik und Verträglichkeit des Moleküls. Die Pharmakokinetik von Strontium und Ranelicsäure wurde an gesunden, jungen Männern und gesunden postmenopausalen Frauen sowie während der Langzeitbehandlung an Männern mit Osteoporose und 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 Calceineinnahmen 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 2–3 mal 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. ge-

bogene Röhrenknochen und gewellte Rippen). Bei Ratten waren diese Effekte 8 Wochen nach Beendigung der Behandlung reversibel.

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

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

Strontiumranelat stellt kein Risiko für die Umwelt dar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam (E951)
Maltodextrin
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Papier/Polyethylen/Aluminium/Polyethylen-Beutel.

Packungsgrößen

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21/09/2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21/09/2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**12. IN DEUTSCHLAND ERHÄLTliche
PACKUNGSGRÖSSEN**

14 Beutel

28 Beutel

84 Beutel

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Servier Deutschland GmbH
Elsenheimerstr. 53
D-80687 München
Tel: + 49 (0)89 57095-01
Fax: + 49 (0)89 57095-126
e-mail: info@de.netgrs.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt