

**Zusammenfassende Dokumentation**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung**  
**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten**  
**mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3**  
**nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 15. Dezember 2011

**Inhaltsverzeichnis**

|              |                                                                        |           |
|--------------|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A.</b>    | <b>Tragende Gründe und Beschluss.....</b>                              | <b>3</b>  |
| <b>1</b>     | <b>Rechtsgrundlagen.....</b>                                           | <b>4</b>  |
| <b>2</b>     | <b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>                                 | <b>4</b>  |
| <b>3</b>     | <b>Verfahrensablauf.....</b>                                           | <b>6</b>  |
| <b>4</b>     | <b>Beschluss .....</b>                                                 | <b>7</b>  |
| <b>5</b>     | <b>Anhang.....</b>                                                     | <b>9</b>  |
| <b>5.1</b>   | <b>Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V .....</b>                            | <b>9</b>  |
| <b>5.2.</b>  | <b>Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....</b>                         | <b>10</b> |
| <b>B.</b>    | <b>Bewertungsverfahren .....</b>                                       | <b>11</b> |
| <b>1</b>     | <b>Bewertungsgrundlagen .....</b>                                      | <b>11</b> |
| <b>2</b>     | <b>Bewertungsentscheidung und Umsetzung .....</b>                      | <b>11</b> |
| <b>C.</b>    | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen</b>                   |           |
|              | <b>Stellungnahmeverfahrens .....</b>                                   | <b>12</b> |
| <b>1</b>     | <b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....</b>                    | <b>13</b> |
| <b>2</b>     | <b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....</b>                | <b>53</b> |
| <b>3</b>     | <b>Auswertung der Stellungnahmen .....</b>                             | <b>53</b> |
| <b>3.1</b>   | <b>Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen.....</b> | <b>53</b> |
| <b>3.2</b>   | <b>Würdigung der Stellungnahmen .....</b>                              | <b>53</b> |
| <b>3.2.1</b> | <b>Pharmakologische Vergleichbarkeit .....</b>                         | <b>54</b> |

|       |                                                       |    |
|-------|-------------------------------------------------------|----|
| 3.2.2 | Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit..... | 54 |
| 3.2.3 | .....Einwände zur Vergleichsgröße .....               | 54 |
| 3.3   | Fazit .....                                           | 56 |

**A. Tragende Gründe und Beschluss**

**Tragende Gründe**

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung**

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten  
mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3  
nach § 35 Absatz 1 SGB V**

1. Vom 15. Dezember 2011

**Inhaltsverzeichnis**

|                          |                                                   |   |
|--------------------------|---------------------------------------------------|---|
| <u><a href="#">1</a></u> | <u><a href="#">Rechtsgrundlagen</a></u>           | 4 |
| <u><a href="#">2</a></u> | <u><a href="#">Eckpunkte der Entscheidung</a></u> | 4 |
| <u><a href="#">3</a></u> | <u><a href="#">Verfahrensablauf</a></u>           | 6 |

## **1        Rechtsgrundlagen**

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
  2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
  3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## **2        Eckpunkte der Entscheidung**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Neufassung der Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 anlässlich

- der Eingruppierung einer neuen Kombination von Bisphosphonaten mit Additiva: „Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)“,
- der Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Lösung zum Einnehmen“,
- der Aktualisierung der Vergleichsgrößen sowie
- einer redaktionellen Änderung der Gruppenbeschreibung

abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 3 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des G-BA mit einzubeziehen.

Gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V sind vor einer Entscheidung des G-BA über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.



ren. In der Anhörung ist in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. zu neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Soweit § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V den G-BA zur Durchführung einer mündlichen Anhörung verpflichtet, bezieht sich diese Regelung nach dem Sinn und Zweck des § 35 Abs. 1b SGB V allein auf das Verfahren zur Feststellung einer therapeutischen Verbesserung nach § 35 Abs. 1 S. 3 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V (vgl. § 35 Abs. 1b S. 1 SGB V). Die Möglichkeit, Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, besteht wiederum nur für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen (vgl. den insoweit eindeutigen Wortlaut der § 35 Abs. 1 S. 3 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V). Das Bestehen eines Patentschutzes für den Wirkstoff eines Arzneimittels ist also eine wesentliche tatbestandliche Voraussetzung dafür, dass der Anwendungsbereich der Ausnahmevorschrift des § 35 Abs. 1 S. 3 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V überhaupt eröffnet ist. Daraus folgt, dass mündliche Anhörungen nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V allein für die Feststellung von therapeutischen Verbesserungen von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen durchzuführen sind.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 werden weder patentgeschützte Wirkstoffe noch Arzneimittelkombinationen patentgeschützter Wirkstoffe eingruppiert, daher ist eine mündliche Anhörung nicht durchzuführen.

Bei der Auswertung wurde die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingegangene Stellungnahme berücksichtigt.

### 3            **Verfahrensablauf**

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Mit Schreiben vom 20. September 2011 (Tranche 2011-05) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 21. Oktober 2011 gegeben.

| <b>Sitzung</b>                                  | <b>Datum</b> | <b>Beratungsgegenstand</b>                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ | 13.09.2011   | Beschluss zur Einleitung eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens                                                                        |
| 44. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ | 17.11.2011   | Kenntnisnahme der Stellungnahme                                                                                                             |
| 46. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ | 13.12.2011   | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und Konsentierung der Beschlussvorlage                                                 |
| 41. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V         | 15.12.2011   | Beschluss zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 |

Berlin, den 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung**  
**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten**  
**mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3**  
**nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 15. Dezember 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2011 beschlossen, die Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 (BANz. 2012 Nr. 11 S. 254), wie folgt zu ändern:

- I. Die Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“, in Stufe 3 wird wie folgt neu gefasst:

|                                  |                                                                    |                 |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------|
| „Stufe:                          | 3                                                                  |                 |
| Wirkstoffgruppe:                 | Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten               |                 |
| Festbetragsgruppe Nr.:           | 1                                                                  |                 |
| Status:                          | verschreibungspflichtig                                            |                 |
| Wirkstoffe und Vergleichsgrößen: | Wirkstoff                                                          | Vergleichsgröße |
|                                  | Alendronsäure                                                      | 1043            |
|                                  | Alendronsäure Natrium-Salze                                        |                 |
|                                  | Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)          |                 |
|                                  | Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)            |                 |
|                                  | Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol) |                 |
|                                  | Etidronsäure                                                       | 6022            |
|                                  | Etidronsäure Natrium-Salze                                         |                 |
|                                  | Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)                  |                 |

Ibandronsäure 444  
Ibandronsäure Natrium-Salze

Risedronsäure 420  
Risedronsäure Natrium-Salze  
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)  
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)

Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung, Lösung zum  
Einnehmen“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzei-  
ger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen  
Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 5 Anhang

### 5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Vegetastraße 8  
10623 Berlin

|                |                            |
|----------------|----------------------------|
| REFERAT        | 213                        |
| BEARBEITET VON | Walter Schmitz             |
| HAUSANSCHRIFT  | Rochusstraße 1, 53123 Bonn |
| POSTANSCHRIFT  | 53107 Bonn                 |
| TEL            | +49 (0)228 99 441-3103     |
| FAX            | +49 (0)228 99 441-4924     |
| E-MAIL         | walter.schmitz@bmg.bund.de |
| INTERNET       | www.bmg.bund.de            |

vorab per Fax: 030 – 275838105

Bonn, 13. Januar 2012  
AZ 213 - 21432 - 01

**Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15.12.2011**  
hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**in Anlage IX Festbetragsgruppenbildung:**  
**1. Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven,**  
**Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V**  
**2. Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 13 Festbetragsgruppen der**  
**Stufen 2 und 3 nach Anlage X der AM-RL, redaktionelle Änderung von**  
**Gruppenbeschreibungen sowie Anpassung der Bezeichnungen der**  
**Darreichungsformen an die "Standard-Terms" nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 15.12.2011 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Tautz

Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Rochusstraße 1: Bushaltestelle Rochusstr./Bundesministerien (636, 637, 638, 800, 845)  
Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Heilsbachstraße 18: Bahnhof Bonn-Duisdorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hbf.: Gleis 5, RB 23 Richtung Euskirchen)

## 5.2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 21 (S. 490) vom 07.02.2012

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1 Bewertungsgrundlagen**

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
  2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
  3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

### **2 Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 3 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 3) vom 20. September 2011 bis 21. Oktober 2011 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

| Stellungnahmeberechtigte Organisation                    | Adresse                                                      |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  | Herbert-Lewin-Platz 1<br>10623 Berlin                        |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)     | Carl-Mannich-Straße 26<br>65760 Eschborn                     |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)     | Deutsches Apothekerhaus<br>Jägerstraße 49/50<br>10117 Berlin |
| Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)     | Ubierstraße 73<br>53173 Bonn                                 |
| Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)     | EurimPark 8<br>83416 Saaldorf-Surheim                        |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) | Friedrichstraße 148<br>10117 Berlin                          |
| Deutscher Generika Verband e. V.                         | Kurfürstendamm 190-192<br>10707 Berlin                       |
| Pro Generika e. V.                                       | Unter den Linden 32-34<br>10117 Berlin                       |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)   | Hausvogteiplatz 13<br>10117 Berlin                           |
| Prof. Dr. med. Reinhard Saller                           | Gloriastraße 18a<br>CH – 8091 Zürich                         |
| Dr. Dr. Peter Schlüter                                   | Bahnhofstraße 2c<br>69502 Hemsbach                           |



# 1 Unterlagen des Stimmnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10523 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Nina Mahnecke  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838216

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
NM/nr (Tranche 2011-05)

Datum:  
20. September 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10566 Berlin

An die  
Stimmnahmeberechtigten  
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

## **Stimmnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2011-05**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 13. September 2011 beschlossen, ein Stimmnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX**

- Festbetragsgruppenaktualisierung
  - o Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3  
(Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination und einer neuen Darreichungsform sowie Aktualisierung der Vergleichsgrößen und redaktionelle Änderung der Gruppenbeschreibung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (1. Juli 2011) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stimmnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

**21. Oktober 2011**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin - GKV Spitzenverband, Berlin  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin - Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

**Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 und Abs. 1a S. 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht und von der Durchführung einer mündlichen Anhörung abgesehen wird.**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke  
Referentin

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

| Muster | Nr. | Feldbezeichnung | Text                                                           |
|--------|-----|-----------------|----------------------------------------------------------------|
|        | 1.  | AU:             | (Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon) |
|        |     | TI:             | (Titel)                                                        |
|        |     | SO:             | (Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)        |

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

|                                    | Nr. | Feldbezeichnung | Text                                                                                                                                |
|------------------------------------|-----|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Beispiel für Zeitschriften-artikel | 1   | AU:             | National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation                                                                        |
|                                    |     | TI:             | Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure                                                                 |
|                                    |     | SO:             | Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 ( S1-140 ) /2000/                                                                                    |
| Beispiel für Buchkapitel           | 2   | AU:             | Druml W                                                                                                                             |
|                                    |     | TI:             | Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie   |
|                                    |     | SO:             | Berlin: Springer. 2003. S. 521-38                                                                                                   |
| Beispiel für Buch                  | 3   | AU:             | Stein J; Jauch KW (Eds)                                                                                                             |
|                                    |     | TI:             | Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie                                                                            |
|                                    |     | SO:             | Berlin: Springer. 2003                                                                                                              |
| Beispiel für Internetdoku-ment     | 4   | AU:             | National Kidney Foundation                                                                                                          |
|                                    |     | TI:             | Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up                                                        |
|                                    |     | SO:             | <a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a> |
| Beispiel für HTA-Doku-ment         | 5   | AU:             | Cummins C; Marshall T; Burls A                                                                                                      |
|                                    |     | TI:             | Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients                             |
|                                    |     | SO:             | Birmingham: WMHTAC.2000                                                                                                             |

**Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|------|
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |
|     | AU:             |      |
|     | TI:             |      |
|     | SO:             |      |

## Arzneimittel-Festbeträge

### Eingruppierung einer neuen Kombination von Bisphosphonaten mit Additiva

Stufe: 3

| Festbetragsgruppe                                                                                                                                                                     | Darreichungsform | Wirkstärke                                                                                                           | Packungs-<br>größe | Präparatename   | Hersteller |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|------------|
| Bisphosphonate und<br>Kombinationen von<br>Bisphosphonaten mit Additiva<br>Gruppe: 1<br><u>Wirkstoff</u><br>Alendronsäure Natrium-<br>Salze und Additiva<br>(Calcium, Colecalciferol) | Kombipackung     | 280 mg = 0,3 wvg (4 St)<br>840 mg = 0,8 wvg (12 St)<br><br>(wvg = Gesamtwirkstärke pro<br>Packung : Vergleichsgröße) | 1                  | Alendrokit dura | Mylan dura |

|                                                | Lauer-Taxe online | <a href="#">Abmelden</a>                    |
|------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|
| Artikelinfo                                    | Vergleichssuchen  | Suche Ansicht Extras Hilfe                  |
|                                                |                   | 01.07.11 alendrokrit ...                    |
| Artikelname                                    | Menge             | Einheit NG Anbieter G PZN VK A I Kennz e \$ |
| ALENDROKIT dura 4<br>Wochenpackung Kombipckg.  | 1                 | P N2 MYLAN (fr) 7415448 29,99 r             |
| ALENDROKIT dura 12<br>Wochenpackung Kombipckg. | 1                 | P N3 MYLAN (fr) 7415454 69,96 r             |
|                                                |                   |                                             |
|                                                |                   |                                             |
|                                                |                   |                                             |
|                                                |                   |                                             |
|                                                |                   |                                             |
|                                                |                   |                                             |
|                                                |                   |                                             |
|                                                |                   |                                             |

1 von 2

|          |                                          |                       |         |             |      |
|----------|------------------------------------------|-----------------------|---------|-------------|------|
|          | Gesetzlicher VK:                         | 29,99                 | über GH | Zuzahlung:  | 5,00 |
|          | EK 23,87 bis 01.06.11                    | VK 38,90 bis 01.06.11 |         | Mehrkosten: | 0,00 |
| P7415448 | Warengruppe: Muskel- und Skelettsystem » |                       |         | Anteil:     | 5,00 |

| Lauer-Taxe online - Inhalt <span>Abmelden</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artikelinfo Vergleichssuchen Suche Ansicht Extras Hilfe 01.07.11 <b>ALENDROKIT</b> ...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ALENDROKIT dura 4 Wochenpackung Kombipckg.</b> 1 P <span>MYLAN</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| P7415448 Arzneimittel, Verschreibungspflichtig im Handel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Packung mit 2 Komponenten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Stoffdaten Alendronsäure natrium:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p> </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tag 1: 1 weiße Tablette<br/>1 Tabl. enthält:<br/>  Alendronsäure natrium 76,18 mg<br/>  entspricht: Alendronsäure 70 mg<br/>  Cellulose, mikrokristalline<br/>  Lactose-1-Wasser 155,8 mg<br/>  Croscarmellose natrium<br/>  Magnesiumdistearat<br/>  Povidon K29-32           </li> <li>● Tag 1-7: 7 beige-braune Tabletten<br/>1 Tabl. enthält:<br/>  Calciumcarbonat 1498,38 mg<br/>  entspricht: Calcium-Ion 600 mg<br/>  Colecalciferol 0,01 mg<br/>  entspricht: Colecalciferol 400 I.E.<br/>  Cellulose, mikrokristalline<br/>  Povidon K25<br/>  Crospovidon<br/>  Natriumdodecylsulfat<br/>  Croscarmellose natrium<br/>  Magnesiumdistearat<br/>  Talkum<br/>  Paraffin, dünnflüssiges<br/>  Hypromellose<br/>  Schellack<br/>  Povidon K30<br/>  Glycerolmono/diacetatdi/monoalkanoat(Cx-Cy)<br/>  Maisstärke<br/>  DL-alpha-Tocopherol<br/>  Triglyceride, mittelkettige<br/>  Arabisches Gummi<br/>  Saccharose 1,9 mg<br/>  Titandioxid<br/>  Eisen(III)-oxid<br/>  Eisen(II,III)-oxid<br/>  Eisen(III)-oxidhydrat, schwarz           </li> </ul> <p>Bearbeitungsstand: 26.04.2011</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Abgabebestimmung           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ verschreibungspflichtig</li> </ul> </li> <li>● Stoff-Charakterisierung           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muttersubstanz: Alendronsäure</li> </ul> </li> <li>● Verwendung           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wirkstoff in Fertigarzneimitteln</li> <li>○ Stoff kommt in deutschen Fertigarzneimitteln vor</li> </ul> </li> <li>● Pharmakologische Gruppe           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Calciumregulator</li> </ul> </li> <li>● Chemische Gruppe           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bisphosphonat</li> </ul> </li> <li>● Chemische / physikalische Werte           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Summenformel: C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>NNaO<sub>7</sub>P<sub>2</sub></li> <li>○ Molmasse: 271,08</li> </ul> </li> <li>● Stoff-Klassifikation           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ABDA-Stoffnummer: 3025006</li> <li>○ ATC-Code (WHO): M05BA04</li> <li>○ Herkunft der Bezeichnung: INNm.L30.D</li> </ul> </li> <li>● Synonyme           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Natrium alendronat</li> </ul> </li> </ul> |

[Zurück mit <](#)

| Lauer-Taxe online - Anbieter               |                                                          | Abmelden   |                      |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|----------------------|
| Artikelinfo                                | Vergleichssuchen                                         | Suche      | Ansicht Extras Hilfe |
| 01.07.11                                   |                                                          | ALENDROKIT |                      |
| ALENDROKIT dura 4 Wochenpackung Kombipckg. |                                                          | 1 P        | MYLAN                |
| P7415448                                   | Arzneimittel, Verschreibungspflicht                      | im Handel  |                      |
| AnbieterNr                                 | 19422                                                    |            |                      |
| Name                                       | Mylan dura GmbH                                          |            |                      |
| Kurzbezeichnung                            | MYLAN                                                    |            |                      |
| Listen-/Etiketten-Bezeichnung              | Mylan dura                                               |            |                      |
| Bereich                                    | Hauptadresse                                             |            |                      |
| Straße                                     | Wittichstr. 6                                            |            |                      |
| PLZ                                        | 64295                                                    |            |                      |
| Ort                                        | Darmstadt                                                |            |                      |
| Postfach                                   | 100635                                                   |            |                      |
|                                            | 64206                                                    |            |                      |
|                                            | Darmstadt                                                |            |                      |
| Telefon                                    | 0 61 51/ 95 12-0                                         |            |                      |
| Telefax                                    | 0 61 51/ 95 12-4 71                                      |            |                      |
| E-Mail                                     | info@mylan-dura.de                                       |            |                      |
| Internet                                   | <a href="http://www.mylan-dura.de">www.mylan-dura.de</a> |            |                      |
| Bereich                                    | Auftragsannahme                                          |            |                      |
|                                            | Kunden-Service                                           |            |                      |
| Telefon                                    | 08 00/ 07 00-8 00                                        |            |                      |
| Telefax                                    | 08 00/ 07 00-8 01                                        |            |                      |

[Zurück mit ↩](#)





## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

### Alendrokit dura®

70 mg Alendronsäure  
600 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D3

Wirkstoffe: Natriumalendronat (Ph. Eur.), Calciumcarbonat, Colecalciferol (Vitamin D3)

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 70 mg Alendronsäure als Natriumalendronat (Ph. Eur.).

### Sonstiger Bestandteil:

1 Tablette enthält: 155,8 mg Lactose-Monohydrat.

1 Filmtablette enthält 4,0 mg Colecalciferol-Trockenkonzentrat entsprechend 0,01 mg Colecalciferol (entspricht 400 I.E. Vitamin D3) und 1488,5 mg Calciumcarbonat entsprechend 600 mg Calcium.

### Sonstiger Bestandteil:

1 Filmtablette enthält 1,9 mg Saccharose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

## 3. Darreichungsform

### Alendronsäure 70 mg Tablette:

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „AD70“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

### Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Ovale, beige-braune Filmtablette mit Bruchrille.

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

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Patientinnen mit Risiko für einen Calcium- und Vitamin D-Mangel.

Alendronat mindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

**Alendrokit dura** enthält Wochenpackungen bestehend aus **einer** weißen runden Tablette mit 70 mg Alendronsäure und **sieben** ovalen beige-braunen Filmtabletten mit jeweils 400 I.E. Colecalciferol (Vitamin D3) und 600 mg Calcium als Calciumcarbonat.

**Alendrokit dura** ist für Patientinnen bestimmt, bei denen, basierend auf einer individuellen Beurteilung, die enthaltene Calcium- bzw. Vitamin D3-Menge zur Ergänzung als ausreichend erachtet wird.

#### Dosierung der weißen runden Alendronsäure 70 mg Tablette

In jeder Wochenpackung **Alendrokit dura** ist eine weiße runde Alendronsäure 70 mg Tablette, die **einmal pro Woche** eingenommen wird. Die Patientin wählt einen Wochentag, an dem sie mit der Einnahme beginnt (Tag 1). Jede Woche wird an diesem Tag die weiße runde Alendronsäure 70 mg Tablette eingenommen.

Die empfohlene wöchentliche Dosis für Erwachsene ist eine weiße runde Alendron-

säure 70 mg Tablette am ersten Tag **morgens** (Tag 1).

Um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten, muss diese Tablette auf nüchternen Magen mit Leitungswasser mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit oder dem Konsum eines Getränks bzw. der Einnahme eines anderen Arzneimittels eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel oder Arzneimittel können die Resorption von Alendronat mindern (siehe Abschnitt 4.5).

**Um den Transport in den Magen zu erleichtern und somit das Potenzial für lokale und ösophageale Reizungen/unerwünschte Ereignisse zu verringern (siehe Abschnitt 4.4), ist bei der Einnahme der Alendronsäure 70 mg Tablette folgendes zu berücksichtigen:**

- Sie muss morgens nach dem Aufstehen zusammen mit einem vollen Glas Leitungswasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Die Tablette muß unzerkaut im Ganzen eingenommen werden. Wegen des Risikos oropharyngealer Ulzera dürfen die Patientinnen die Tablette nicht zerkauen, auflösen oder im Mund zergehen lassen.
- Die Patientinnen dürfen sich in der ersten halben Stunde nach Einnahme der Tablette und vor dem Konsum der ersten Tagesmahlzeit, die frühestens eine halbe Stunde nach Einnahme der Tablette erfolgt, nicht hinlegen.
- Die Tablette darf nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem Aufstehen eingenommen werden.
- Die Tablette darf nicht gleichzeitig mit der ovalen beige-braunen Calcium/Vitamin D3-Filmtablette eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Dosierung der Calcium/Vitamin D3-Filmtablette

Am selben Tag der Einnahme der Alendronsäure 70 mg Tablette beginnt die Patientin **abends** mit der Einnahme der ersten ovalen beige-braunen Calcium/Vitamin D3-Filmtablette. Die Filmtablette wird vor einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Ab dem zweiten Tag nehmen die Patientinnen täglich abends eine Calcium/Vitamin D3-Filmtablette für die folgenden 6 Tage ein.

Der sieben-tägige Zyklus wird jede Woche mit einer neuen Wochenpackung wiederholt.

Patientinnen sollten für den Fall, dass sie die Einnahme der Alendronsäure 70 mg Tablette (weiße runde Tablette) versäumt haben, angewiesen werden, diese **am nächsten Morgen** entsprechend der Einnahmever-schrift einzunehmen. Die Einnahme der ovalen beige-braunen Calcium/Vitamin D3-Filmtablette erfolgt **nur am Abend**.

Für den Fall, dass die Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten-Einnahme (ovale beige-braune Tablette) vergessen wurde, sollte die Patientin angewiesen werden, diese einmal tägliche Einnahme an dem Tag fortzusetzen, an dem sie es bemerkt. Am Ende des wöchent-

lichen Einnahmezyklus sollten die in der Wochenpackung übrig bleibenden Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten entsorgt werden.

### Kinder:

**Alendrokit dura** ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

### Ältere Patienten:

Da die Zielgruppe postmenopausale Frauen sind, ist eine spezifische Dosierungsempfehlung für ältere Patientinnen nicht erforderlich.

### Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine Reduktion der Dosis ist bei niereninsuffizienten Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance >35 ml/min nicht erforderlich.

Von Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird Colecalciferol nicht metabolisiert. Daher ist **Alendrokit dura** bei niereninsuffizienten Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance <35 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Alendronat, Calciumcarbonat, Colecalciferol (Vitamin D3) oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, die die Entleerung des Ösophagus verzögern, wie Strikturen oder Achalasie,
- Unvermögen, mindestens 30 Minuten lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen,
- Krankheitszustände, die Hypercalcämie oder Hypercalciurie zur Folge haben,
- Calciumhaltige Nierensteine (Nephrolithiasis),
- Nephrocalcinose,
- Niereninsuffizienz
- primärer Hyperparathyreoidismus
- Vitamin-D-Überdosierung
- Myelom
- Knochenmetastasen
- Immobilisationsosteoporose
- Sarkoidose
- Kinder
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Siehe auch Abschnitt 4.4

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltrakts verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patientinnen mit bestehenden gastrointestinalen Beschwerden wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie peptischer Ulkus in den vergangenen 12 Monaten, aktiven gastrointestinalen Blutungen oder bei Patientinnen mit chirurgischen Eingriffen im oberen Gastrointestinaltrakt mit Ausnahme einer Pyloroplastik mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patientinnen mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

# Alendrokit dura®



Ösophageale Nebenwirkungen wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patientinnen unter Behandlung mit Alendronat berichtet. Bei manchen Patientinnen waren diese Nebenwirkungen schwer und erforderten eine Krankenhauseinweisung. Der Arzt muss deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Nebenwirkungen hinweisen. Die Patientinnen sind anzuhalten, beim Auftreten von Symptomen einer ösophagealen Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen, neu auftretendes oder verstärktes Sodbrennen, die Behandlung mit Alendronat abzusetzen und ihren Arzt aufzusuchen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patientinnen höher zu sein, die Alendronat nicht wie verordnet einnehmen und/oder die Behandlung auch bei Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, fortsetzen. Es ist äußerst wichtig, dass die Patientinnen alle Dosierungsanweisungen erhalten und diese verstehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patientinnen müssen darüber informiert werden, dass das Risiko für ösophageale Beschwerden steigt, wenn sie sich nicht an diese Anweisungen halten.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde, wurden selten (nach Markteinführung) Magen- und Duodenalulzera gemeldet, von denen manche schwerwiegend und mit Komplikationen verbunden waren. Ein Kausalzusammenhang ist nicht auszuschließen.

Eine bestehende Hypocalcämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit **Alendrokit dura** begonnen wird. Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten vor Beginn der Therapie mit **Alendrokit dura** ebenfalls adäquat behandelt werden. Der Vitamin D-Gehalt von **Alendrokit dura** ist nicht zur Behandlung eines Vitamin D-Mangels geeignet. Bei Patientinnen mit diesen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit **Alendrokit dura** das Serum-Calcium überwacht sowie auf Symptome einer Hypocalcämie geachtet werden.

Während einer Langzeitanwendung sollten die Serum- und Urincalciumspiegel sowie die Nierenfunktion durch Messung der Serum-Kreatinin-Werte kontrolliert werden. Die Überwachung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei Patienten die als Begleitmedikation Herzglykoside und Diuretika erhalten. Dies gilt auch für Patienten mit einer ausgeprägten Neigung zur Steinbildung. Die Dosierung sollte reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, wenn eine Calciumausscheidung von über 7,5 mmol/24 Stunden (300 mg/24 Stunden) im Urin nachgewiesen wird.

Vitamin D ist bei Patientinnen mit einer Nierenfunktionsstörung oder Hypophosphatämie vorsichtig und unter Überwachung der Calcium- und Phosphatspiegel anzuwenden. Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile ist zu berücksichtigen. Von Pa-

tientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird Colecalciferol nicht metabolisiert. Daher ist **Alendrokit dura** bei niereninsuffizienten Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance <35 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

**Alendrokit dura** ist bei Patientinnen mit einer Hypophosphatämie vorsichtig anzuwenden.

Patientinnen, die Glucocorticoide erhalten, sollten besonders überwacht werden, da bei ihnen die Calciumresorption vermindert sein kann.

Es sollten auch andere Ursachen für die Osteoporose neben Östrogenmangel und dem Alter der Patientin berücksichtigt werden.

Bei Krebspatienten, die im Rahmen der Behandlung mit meist intravenös verabreichten Bisphosphonaten behandelt wurden, wurde über eine Osteonekrose des Kiefers berichtet. Im Allgemeinen war diese in Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion, einschließlich Osteomyelitis. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie sowie Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch berichtet bei Osteoporosepatienten, die orale Bisphosphonate erhalten haben.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit einer entsprechenden vorbeugenden Zahnbehandlung sollte bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren, z. B. Krebserkrankung, Chemotherapie, Bestrahlungstherapie, Kortikosteroid-Behandlung, schlechter Mundhygiene, vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden. Wenn möglich sollten diese Patienten während der Behandlung eine invasive Zahnbehandlung vermeiden.

Eine zahnchirurgische Behandlung kann bei Patienten, die während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, den Zustand verschlechtern. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, ob ein Absetzen der Bisphosphonat-Behandlung bei Patienten, die einer zahnärztlichen Behandlung bedürfen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers reduziert.

Die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes sollte den Behandlungsplan des einzelnen Patienten bestimmen basierend auf der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Symptome variierte von einem Tag bis zu mehreren Monaten nach Therapiebeginn. Bei den meisten Patienten gingen die Beschwerden nach dem Absetzen der Therapie zurück. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome erneut auf, wenn die Therapie mit demselben oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

Niedrig-Energie Frakturen (auch als Insuffizienz- oder Stressfrakturen bekannt) des proximalen Femurschaftes wurden bei Pa-

tienten unter Langzeittherapie mit Alendronat berichtet (der Behandlungszeitraum bis zum Auftreten liegt in der Mehrheit der Fälle zwischen 18 Monaten und 10 Jahren). Die Frakturen traten nach einem minimalen Trauma oder ohne Vorliegen eines vorangegangenen Traumas auf. Einige Patienten litten unter Schmerzen am Oberschenkel, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren. Wochen bis Monate bevor es zur vollständigen Fraktur kam. Die Frakturen waren oft beidseitig, daher sollte bei Patienten, die unter Bisphosphonattherapie eine Fraktur des Femurschaftes erlitten haben, der andere Femur ebenfalls untersucht werden. Eine schlechte Heilung dieser Frakturen wurde ebenfalls berichtet. Bei Vorliegen einer Niedrig-Energie Fraktur wird eine Beendigung der Bisphosphonattherapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten auf der Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse, empfohlen.

Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten dürfen Patientinnen mit einer Sarkoidose wegen der Gefahr einer erhöhten Metabolisierung von Vitamin D in seine aktive Form und anderen Erkrankungen, die mit einer unkontrollierten Calcitriol-Überproduktion in Zusammenhang stehen, nur mit Vorsicht verordnet werden. Der Calciumspiegel im Serum und Urin ist bei diesen Patientinnen zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Vitamin D-Präparate sollte die in **Alendrokit dura** enthaltene Dosis von 400 I.E. Vitamin D pro Filmtablette berücksichtigt werden. Zusätzliche Gaben von Calcium oder Vitamin D sollten nur unter engmaschiger medizinischer Aufsicht erfolgen. In diesen Fällen ist die regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel in Serum und Urin erforderlich.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, Saccharase-Isomaltase- oder Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Alendrokit dura** nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln und Getränken (einschließlich Mineralwasser), Calciumpräparaten, Antazida und bestimmten oral angewendeten Arzneimitteln kann die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Nach der Einnahme der weißen runden Alendronat 70 mg Tablette müssen die Patientinnen daher mindestens eine halbe Stunde warten, bevor sie ein anderes Arzneimittel einnehmen oder Nahrungsmittel und Getränke zu sich nehmen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin oder Laxantien wie Paraffinöl können die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren.

Olestra und Orlistat können die Resorption von Vitamin D beeinträchtigen.

Antikonvulsiva, Cimetidin und Thiazide können den Abbaustoffwechsel von Vitamin D verstärken.





Die Resorption von Antibiotika (z. B. Tetracykline, Chinolone, einige Cephalosporine) sowie vielen anderen Arzneimitteln (z. B. Ketoconazol, Eisen-, Natriumfluorid-, Estramustinpräparate) kann durch die gleichzeitige Einnahme von Calciumcarbonat vermindert werden. Aus diesem Grund sollten diese Arzneimittel mindestens zwei Stunden vor der Einnahme von Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten gegeben werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden kann sich deren Toxizität durch eine Hypercalcämie erhöhen. Aus diesem Grund müssen entsprechende Patienten bezüglich Elektrokardiogramm (EKG) und Serumcalciumspiegel überwacht werden.

Diuretika vom Thiazid Typ verringern die Harnausscheidung von Calcium. In diesem Fall ist der Serumcalciumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Oxalsäure (enthalten in Spinat oder Rhabarber), Phytinsäure (enthalten in Vollkornprodukten) und Phosphat können durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Calcium-Ionen die Calciumresorption herabsetzen. Patienten sollten daher die Calcium/Vitamin D3-Filmtablette nicht gleichzeitig mit Nahrungsmitteln mit hohem Gehalt von Oxal- oder Phytinsäure einnehmen.

Systemische Corticosteroide, Rifampicin, Phenytoin und Barbiturate können die Calciumresorption vermindern.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Alendronat bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zu Alendronsäure lassen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung oder postnatale Entwicklung schließen. Bei trächtigen Ratten führte die Gabe von Alendronat zu einer Hypocalcämie-induzierten Dystokie (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen von Vitamin D gezeigt. Aufgrund der Indikation darf **Alendrokit dura** nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

##### Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der Indikation darf **Alendrokit dura** nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronsäure berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf **Alendrokit dura** kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### **Alendronsäure 70 mg Tablette:**

In einer 1-jährigen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose entsprach das Gesamtsicherheitsprofil von einmal wöchentlich 70 mg Alendronat (n=519) dem Sicherheitsprofil von 10 mg Alendronat täglich (n=370).

In zwei 3-jährigen Studien mit identischem Studiendesign mit postmenopausalen Frauen (10 mg Alendronat: n=196, Placebo: n=397) waren die Gesamtsicherheitsprofile von Alendronat und Placebo vergleichbar.

Nebenwirkungen, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation von den Prüfarzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher eingestuft wurde, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt, sofern sie in einer der Behandlungsgruppen in der 1-jährigen Studie mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  oder in einer der 3-jährigen Studien unter Behandlung mit täglich 10 mg Alendronat mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  und häufiger als in der Placebogruppe auftraten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien dokumentiert und/oder nach Markteinführung gemeldet:

**Häufig** ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ):

Erkrankungen des Nervensystems:

Kopfschmerzen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus\*, Dysphagie\*, aufgetriebenes Abdomen\*, saures Aufstoßen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Schmerzen in Knochen, Muskeln und Gelenken.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ):

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:  
Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis\*, Ösophageale Erosionen\*, Meläna.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:  
Hautausschlag, Erythem, Pruritus.

**Selten** ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ):

Untersuchungen:

In klinischen Studien wurde eine asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahme des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum bei etwa 18% bzw. 10% der Patienten dokumentiert, die 10 mg Alendronat pro Tag einnahmen, gegenüber etwa 12% bzw. 3% der Patienten, die ein Placebo erhielten. Abnahmen des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum auf  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) bzw.  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) traten jedoch in beiden Behandlungsgruppen mit der gleichen Häufigkeit auf.

Augenerkrankungen:

Uveitis, Skleritis, Episkleritis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Ösophagusstrikturen\*, oropharyngeale Ulzera\*, Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs) im oberen Gastrointestinaltrakt. Ein Kausalzusammenhang ist nicht auszuschließen.

|                                                               | 1-jährige Studie                              |                                | 3-jährige Studien              |                   |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
|                                                               | Alendronat 70 mg einmal wöchentlich (n=519) % | Alendronat 10 mg/Tag (n=370) % | Alendronat 10 mg/Tag (n=196) % | Placebo (n=397) % |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                |                                               |                                |                                |                   |
| Bauchschmerzen                                                | 3,7                                           | 3,0                            | 6,6                            | 4,8               |
| Dyspepsie                                                     | 2,7                                           | 2,2                            | 3,6                            | 3,5               |
| Saures Aufstoßen                                              | 1,9                                           | 2,4                            | 2,0                            | 4,3               |
| Übelkeit                                                      | 1,9                                           | 2,4                            | 3,6                            | 4,0               |
| Aufgetriebenes Abdomen                                        | 1,0                                           | 1,4                            | 1,0                            | 0,8               |
| Verstopfung                                                   | 0,8                                           | 1,6                            | 3,1                            | 1,8               |
| Durchfall                                                     | 0,6                                           | 0,5                            | 3,1                            | 1,8               |
| Dysphagie                                                     | 0,4                                           | 0,5                            | 1,0                            | 0,0               |
| Flatulenz                                                     | 0,4                                           | 1,6                            | 2,6                            | 0,5               |
| Gastritis                                                     | 0,2                                           | 1,1                            | 0,5                            | 1,3               |
| Magenulkus                                                    | 0,0                                           | 1,1                            | 0,0                            | 0,0               |
| Ösophageales Ulkus                                            | 0,0                                           | 0,0                            | 1,5                            | 0,0               |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> |                                               |                                |                                |                   |
| Muskuloskelettaler (Knochen, Muskel, Gelenke) Schmerz         | 2,9                                           | 3,2                            | 4,1                            | 2,5               |
| Muskelkrämpfe                                                 | 0,2                                           | 1,1                            | 0,0                            | 1,0               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                         |                                               |                                |                                |                   |
| Kopfschmerzen                                                 | 0,4                                           | 0,3                            | 2,6                            | 1,5               |

# Alendrokit dura®



## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Starke Schmerzen in Knochen, Muskeln und Gelenken.

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Symptomatische Hypocalcämie, häufig in Verbindung mit prädisponierenden Zuständen\*.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem. Hautausschlag mit Photosensibilität. Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn.

Einzelfälle schwerwiegender Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse wurden gemeldet.

Osteonekrose des Kiefers wurde bei Patienten unter Behandlung mit Bisphosphonaten berichtet. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Krebspatienten, aber solche Fälle wurden auch bei Patienten berichtet, die wegen Osteoporose in Behandlung waren. Osteonekrose des Kiefers trat meistens in Verbindung mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis auf. Andere Risikofaktoren sind die Diagnose einer Krebserkrankung, eine Chemotherapie-Behandlung, Bestrahlungstherapie, eine Kortikosteroid-Behandlung sowie eine schlechte Mundhygiene\*.

## Häufigkeit unbekannt:

### Erkrankungen des Nervensystems:

Schwindel, Dysgeusie.

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Vertigo.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Alopezie.

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelenkschwellungen, Niedrig-Energie Frakturen des proximalen Femurschaftes (siehe Abschnitt 4.4).

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Asthenie; peripheres Ödem

\*) siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

## Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ):

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypercalcämie, Hypercalciurie, metabolische Alkalose.

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ):

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Verstopfung, Blähungen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria.

## 4.9 Überdosierung

### Alendronsäure 70 mg Tablette:

Eine Überdosierung von Alendronat kann zu Hypocalcämie, Hypophosphatämie und Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Öso-

phagitis, Gastritis und Ulzera führen. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung von Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antazida sollten gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollte kein Erbrechen herbeigeführt werden, und die Patientin sollte in aufrechter Position bleiben.

### Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Eine Überdosierung kann zu Hypervitaminose und Hypercalcämie führen. Als Anzeichen einer Hypercalcämie können Appetitlosigkeit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Muskelschwäche, Erschöpfung, Geistesstörungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nierensteine und in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen auftreten. Eine extreme Hypercalcämie kann zum Koma und zum Tode führen. Ständig erhöhte Calciumspiegel können zu irreversiblen Nierenschäden sowie einer Verkalkung der Weichteile führen.

### Therapie einer Intoxikation

Die Behandlung mit Vitamin D und Calcium ist zu unterbrechen, ebenso eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D und Herzglykosiden. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen soll der Magen entleert werden. Rehydration und entsprechend der Schwere isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Corticosteroiden. Die Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen sollte ein EKG aufgenommen und der zentrale Venendruck (CVP) verfolgt werden.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Alendronsäure 70 mg Tablette:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate  
ATC-Code: M 05 BA 04

Der arzneilich wirksame Bestandteil der Alendronsäure 70 mg Tablette in **Alendrokit dura** ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien zeigten, dass Alendronat bevorzugt an die Stellen der aktiven Knochenresorption bindet. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, Rekrutierung und Anbindung der Osteoklasten werden jedoch nicht beeinträchtigt. Der unter Behandlung mit Alendronat gebildete Knochen zeigt eine normale Struktur.

#### Behandlung der postmenopausalen Osteoporose:

Osteoporose wird definiert als Knochendichte (BMD, bone mineral density) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert der normalen, jüngeren Bevölkerung liegt oder unabhängig von der BMD als pathologische Fraktur in der Anamnese.

Die therapeutische Äquivalenz von einmal wöchentlich 70 mg Alendronat (n=519) und 10 mg Alendronat täglich (n=370) wurde in

einer 1-jährigen, multizentrischen Studie mit postmenopausalen, osteoporotischen Frauen nachgewiesen. Die Anstiege der BMD an der Lendenwirbelsäule betrugen nach einem Jahr Behandlung im Vergleich zu den Ausgangswerten im Mittel 5,1% (95% KI: 4,8; 5,4%) unter Behandlung mit einmal wöchentlich 70 mg und 5,4% (95% KI: 5,0; 5,8%) unter Behandlung mit 10 mg täglich. Die Zunahme der BMD in den Behandlungsgruppen 70 mg einmal wöchentlich und 10 mg täglich betrug im Mittel 2,3% bzw. 2,9% am Schenkelhals und 2,9% bzw. 3,1% an der gesamten Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der Zunahme der BMD an anderen Stellen vergleichbar.

Der Einfluss von Alendronat auf BMD und Frakturhäufigkeit wurde in zwei identischen Phase-III-Studien (n=994) und in der „Fracture Intervention Trial“ (FIT-Studie: n=6459) untersucht.

Nach drei Jahren Behandlung mit täglich 10 mg Alendronat in den Phase-III-Studien war die BMD an Wirbelsäule, Schenkelhals und Trochanter im Vergleich zu Placebo im Mittel um 8,5%, 5,9% bzw. 7,8% höher. Die Gesamt-BMD war ebenfalls signifikant höher. Von den mit Alendronat behandelten Patientinnen war der Anteil derer, die eine oder mehr Wirbelfrakturen erlitten, im Vergleich zu Placebo um 49% niedriger (Alendronat 3,2%; Placebo: 6,2%). In der 2-jährigen Verlängerung dieser Studien blieben die Anstiege der BMD an Wirbelsäule und Trochanter bestehen; auch die BMD des Schenkelhalses und die Gesamt-BMD wurde aufrechterhalten.

Die FIT-Studie bestand aus zwei placebokontrollierten Studien mit Alendronat (5 mg täglich über 2 Jahre und anschließend 10 mg täglich über 1 oder 2 Jahre):

- **FIT 1:** Eine 3-jährige Studie mit 2027 Patientinnen mit mindestens einer Wirbel-(Kompressions-)Fraktur zu Beginn der Untersuchung. In dieser Studie reduzierte die einmal tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47% (7,9% Alendronat gegenüber 15,0% Placebo). Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1% gegenüber 2,2%; Reduktion um 51%) beobachtet.
- **FIT 2:** Eine 4-jährige Studie mit 4432 Patientinnen mit niedriger Knochenmasse, aber ohne Wirbelfraktur zu Beginn der Untersuchung. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37% des Gesamtkollektivs, die nach der oben beschriebenen Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0% gegenüber Placebo 2,2%, eine Reduktion um 56%) und der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9% gegenüber 5,8%, eine Reduktion um 50%) beobachtet.

#### Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calcium, Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: A12AX01

Vitamin D3 erhöht die intestinale Resorption von Calcium. Die Gabe von Calcium und





Vitamin D<sub>3</sub> wirkt der Sekretion von Parathormon (PTH) entgegen, die durch Calciummangel gefördert wird und eine vermehrte Knochenresorption verursacht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Alendronsäure 70 mg Tablette:

#### Resorption:

Im Vergleich zu einer intravenösen Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat für Dosierungen zwischen 5 und 70 mg bei Frauen 0,64% bei Anwendung nach nächtlichem Fasten und 2 Stunden vor Einnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit sank bei Gabe von Alendronat 1 oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück auf etwa 0,46% bzw. 0,39%. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit oder dem ersten Getränk des Tages gegeben wurde.

Die Bioverfügbarkeit war vernachlässigbar, wenn Alendronat zusammen oder bis zu 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück angewendet wurde. Kaffee oder Orangensaft minderten die Bioverfügbarkeit von Alendronat um etwa 60%.

Bei gesunden Probanden hatte die Einnahme von Prednison (dreimal täglich 20 mg über 5 Tage) keinen relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Alendronat (Anstieg im Mittel: 20–44%).

#### Verteilung:

Studien an Ratten zeigen, dass sich Alendronat nach Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in die Weichteile verteilt und dann rasch in den Knochen verlagert oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Verteilungsvolumen im *Steady state*, außerhalb des Knochens, beträgt beim Menschen mindestens 28 l. Nach Einnahme therapeutischer Dosen liegt die Plasmakonzentration des Wirkstoffs unter der Nachweisgrenze (<5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 78%.

#### Biotransformation:

Es gibt weder beim Menschen noch beim Tier einen Hinweis darauf, dass Alendronat verstoffwechselt wird.

#### Ausscheidung (Elimination):

Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von <sup>14</sup>C-Alendronat werden etwa 50% der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Sehr geringe Mengen oder gar keine Radioaktivität wird im Stuhl wieder gefunden. Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 10 mg beträgt die renale Clearance 71 ml/min, die systemische Clearance liegt nicht über 200 ml/min. Nach intravenöser Gabe fällt die Plasmakonzentration innerhalb von 6 Stunden um mehr als 95%. Aufgrund der langsamen Freisetzung des in den Knochen eingebauten Alendronats wird die Halbwertszeit beim Menschen auf über 10 Jahre geschätzt. Bei Ratten wird Alendronat nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden. Man geht deshalb davon aus, dass Alendronat beim Menschen die Ausscheidung anderer Substanzen über dieses System nicht beeinflusst.

### Spezifische Patientengruppen:

Präklinische Studien zeigen, dass nicht im Knochen eingelagertes Alendronat rasch mit dem Urin ausgeschieden wird. Nach Langzeitanwendung kumulativer intravenöser Dosen von bis zu 35 mg/kg zeigte sich bei Tieren keine Sättigung der Aufnahme in den Knochen. Ähnlich wie in Tierstudien ist die renale Elimination von Alendronat bei niereninsuffizienten Patientinnen wahrscheinlich reduziert. Hierzu liegen jedoch keine klinischen Daten vor. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist daher eine stärkere Einlagerung von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

### Calcium/Vitamin D<sub>3</sub>-Filmtablette:

#### Calcium:

#### Resorption:

Der Anteil des im Gastrointestinaltrakt resorbierten Calciums macht ca. 30 % der eingenommenen Gesamtdosis aus.

Verteilung und Metabolismus: 99 % des im Körper vorhandenen Calciums befindet sich in den Knochen und Zähnen. Das restliche 1 % befindet sich in intra- und extrazellulären Körperflüssigkeiten. Etwa 50 % des im Blut befindlichen Calciums liegen in einer physiologisch aktiven, ionisierten Form vor, von dem etwa 10 % an Citrat, Phosphat oder weitere Anionen gebunden sind, die verbleibenden 40 % an Proteine, hauptsächlich Albumin.

#### Elimination:

Calcium wird über die Fäzes, im Urin und Schweiß ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Nieren hängt von der Glomerulusfiltration sowie der tubulären Calcium-Rückresorption ab.

#### Vitamin D:

#### Resorption:

Vitamin D wird im Dünndarm leicht resorbiert.

#### Verteilung und Biotransformation:

Im Blutkreislauf sind Colecalciferol und seine Metaboliten an ein spezifisches Globulin gebunden. Colecalciferol wird in der Leber durch Hydroxylierung in die aktive Form, das 25-Hydroxycalciferol, umgewandelt. In den Nieren erfolgt eine weitere Umwandlung zum 1,25-Dihydroxycalciferol. Dieser Metabolit bewirkt eine erhöhte Calcium-Resorption. Nicht metabolisiertes Vitamin D wird im Fett- bzw. Muskelgewebe gespeichert.

#### Elimination:

Vitamin D wird über die Fäzes und im Urin ausgeschieden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Alendronsäure 70 mg Tablette:

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zeigten, dass die Gabe von Alendronat an trächtige Ratten mit einer Hypocalcämie-induzierten Dystokie einherging. In Studien an Ratten führten hohe Dosen zu einer erhöhten Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation bei den Feten. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

### Calcium/Vitamin D<sub>3</sub>-Filmtablette:

Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen von Vitamin D gezeigt. Überdosierungen von Calcium und Vitamin D müssen bei Schwangeren vermieden werden, da eine andauernde Hypercalcämie mit schädlichen Effekten auf den sich entwickelnden Fetus in Verbindung gebracht wurde. Es gibt keine Hinweise, dass Vitamin D in therapeutischen Dosen beim Menschen teratogen wirkt.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Alendronsäure 70 mg Tablette:

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Povidon K29–32.

#### Calcium/Vitamin D<sub>3</sub>-Filmtablette:

Mikrokristalline Cellulose, Povidon K25, Croscopovidon, Natriumdodecylsulfat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Talkum, dünnflüssiges Paraffin, Hypromellose, Schellack, Povidon K30, Glycerolmono-/diacetatmonoalkanoat (Cx-Cy), Maisstärke, All-rac-alpha-Tocopherol, mittelkettige Triglyceride, Arabisches Gummi, Saccharose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Wochenpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Alendronsäure 70 mg Tablette:

Grüne, opake Aluminium/PVC-Blister

#### Calcium/Vitamin D<sub>3</sub>-Filmtablette:

Weiß, opake Aluminium/PVC/PVDC-Blister

#### Packungsgrößen:

1 Wochenpackung enthält 1 Tablette Alendronsäure 70 mg und 7 Calcium/Vitamin D<sub>3</sub>-Filmtabletten. Packungen mit 4 oder 12 Wochenpackungen.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Mylan dura GmbH  
Postfach 10 06 35  
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0  
Telefax: (06151) 95 12-471  
Email: info@mylan-dura.de  
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:  
06131 – 19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

# Alendrokit dura®



## 8. Zulassungsnummer

71250.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung

21.08.2009

## 10. Stand der Information

Mai 2011

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig gemäß §48 Abs. 2 Nr.1 AMG, da dieses Arzneimittel eine neue Kombination bekannter Wirkstoffe enthält, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

**Arzneimittel-Festbeträge**  
**Eingruppierung einer neuen Darreichungsform**  
**Stufe: 3**

| Festbetragsgruppe                                                                                                                                           | Darreichungsform        | Wirkstärke                                                                                                           | Packungs-<br>größe | Präparatename  | Hersteller |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------|
| Bisphosphonate und<br>Kombinationen von<br>Bisphosphonaten mit Additiva<br><br>Gruppe: 1<br><u><b>Wirkstoff</b></u><br>Alendronsäure Natrium-Salze<br>(neu) | Lösung zum<br>Einnehmen | 280 mg = 0,3 wvg (4 St)<br>840 mg = 0,8 wvg (12 St)<br><br>(wvg = Gesamtwirkstärke pro<br>Packung : Vergleichsgröße) | 1                  | Alendron-HEXAL | HEXAL      |


**Lauer-Taxe online** - Ergebnis Komfortsuche
 

Abmelden

Artikelinfo

Vergleichssuchen

Suche

Ansicht

Extras

Hilfe

01.07.11

...

| Artikelname                                       | Menge | Einheit | NG | Anbieter | G    | PZN     | VK    | A | I | Kennz | e | \$ |
|---------------------------------------------------|-------|---------|----|----------|------|---------|-------|---|---|-------|---|----|
| ALENDRON HEXAL 1 x<br>wochentl. 70 mg Lsg.z.Einn. | 4X    | 100ml   | N2 | HEXAL    | (fr) | 7630218 | 34,43 | r |   |       |   |    |
| ALENDRON HEXAL 1 x<br>wochentl. 70 mg Lsg.z.Einn. | 12X   | 100ml   | N3 | HEXAL    | (fr) | 7630454 | 81,30 | r |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |
|                                                   |       |         |    |          |      |         |       |   |   |       |   |    |


1 von 2

|                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|    | Gesetzlicher VK: 34,43 <div>über GH</div> Zuzahlung: 5,00               |
|                                                                                     | EK 22,49 bis 01.06.11 <div>VK 37,20 bis 01.06.11</div> Mehrkosten: 0,00 |
| P7630218 <div>Warengruppe: Muskel- und Skelettsystem »</div>                                                                                                                                                                                          | Anteil: 5,00                                                            |



| Lauer-Taxe online - Inhalt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Abmelden                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Artikelinfo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Vergleichssuchen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Suche Ansicht Extras Hilfe          |
| 01.07.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7630218                             |
| ALENDRON HEXAL 1 x wochentl. 70 mg Lsg.z.Einn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4X100 ml                            |
| P7630218                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Arzneimittel, Verschreibungspflicht |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | HEXAL                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | im Handel                           |
| 9 Inhaltsstoffe:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Stoffdaten Alendronsäure natrium-3-Wasser:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| <p>1 Glasflasche (100 ml Lsg.) enthält:</p> <p>Alendronsäure natrium-3-Wasser 91,37 mg</p> <p>entspricht: Alendronsäure 70 mg</p> <p>Xanthan gummi</p> <p>Natrium cyclamat</p> <p>Sucralose</p> <p>Gelborange S 6 mg</p> <p>Methyl-4-hydroxybenzoat 80 mg</p> <p>Propyl-4-hydroxybenzoat 20 mg</p> <p>Apfelsinen-Aroma</p> <p>entspricht: Ethanol</p> <p>entspricht: Butylhydroxyanisol</p> <p>Wasser, gereinigtes</p> <p>Ethanolgehalt: 0,15 Vol-%</p> <p>Bearbeitungsstand: 27.04.2011</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Abgabebestimmung <ul style="list-style-type: none"> <li>verschreibungspflichtig</li> </ul> </li> <li>Stoff-Charakterisierung <ul style="list-style-type: none"> <li>Muttersubstanz: Alendronsäure</li> </ul> </li> <li>Verwendung <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirkstoff in Fertigarzneimitteln</li> <li>Stoff kommt in deutschen Fertigarzneimitteln vor</li> <li>Stoff kommt in internationalen Fertigarzneimitteln vor</li> </ul> </li> <li>Pharmakologische Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>Calciumregulator</li> </ul> </li> <li>Chemische Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>Bisphosphonat</li> </ul> </li> <li>Chemische / physikalische Werte <ul style="list-style-type: none"> <li>Summenformel: C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>NNaO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O</li> <li>Molmasse: 325,12</li> <li>Löslichkeit: löslich in Wasser; sehr schwer löslich in Ethanol; praktisch unlöslich in Chloroform (USP DI)</li> </ul> </li> <li>Stoff-Klassifikation <ul style="list-style-type: none"> <li>ABDATA-Stoffnummer: 1386102</li> <li>ATC-Code (WHO): M05BA04</li> <li>ASK-Nummer: 26118</li> <li>CAS Registry Number: 121268-17-5</li> <li>CAS Registry Number: 84215-53-2</li> <li>Herkunft der Bezeichnung: INNm.L30.D</li> </ul> </li> <li>Synonyme <ul style="list-style-type: none"> <li>Alendronate sodium (BAN1999;USAN;USP)</li> <li>Alendronsäure, Mononatriumsalz-3-Wasser</li> <li>4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-diylbis (phosphonsäure), Mononatriumsalz-3-Wasser</li> <li>Natrii alendronas</li> <li>Natrium alendronat (Ph.Eur.)</li> <li>Natriumalendronat-3-Wasser (ASK)</li> <li>Sodium alendronate (BP)</li> </ul> </li> </ul> |                                     |

[Zurück mit ←](#)

| Lauer-Taxe online - Anbieter                   |                                                | Abmelden                   |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| Artikelinfo                                    | Vergleichssuchen                               | Suche Ansicht Extras Hilfe |
| 01.07.11                                       |                                                | 7630218                    |
| ALENDRON HEXAL 1 x wochentl. 70 mg Lsg.z.Einn. |                                                | 4X100 ml                   |
| P7630218                                       | Arzneimittel, Verschreibungspflicht            | HEXAL                      |
|                                                |                                                | im Handel                  |
| AnbieterNr                                     | 11965                                          |                            |
| Name                                           | HEXAL AG                                       |                            |
| Kurzbezeichnung                                | HEXAL                                          |                            |
| Listen-/Etiketten-Bezeichnung                  | Hexal                                          |                            |
| Bereich                                        | Hauptadresse                                   |                            |
| Straße                                         | Industriestr. 25                               |                            |
| PLZ                                            | 83607                                          |                            |
| Ort                                            | Holzkirchen                                    |                            |
| Telefon                                        | 0 80 24/ 9 08-0                                |                            |
| Telefax                                        | 0 80 24/ 9 08-12 90                            |                            |
| E-Mail                                         | service@hexal.de                               |                            |
| Internet                                       | <a href="http://www.hexal.de">www.hexal.de</a> |                            |
| DFÜ                                            | 08 00/ 0 00 11 25                              |                            |
| Bereich                                        | Auftragsannahme                                |                            |
|                                                | Auftragsabwicklung Apotheken                   |                            |
| Telefon                                        | 08 00/ 4 39 25 27                              |                            |
| Telefax                                        | 08 00/ 4 39 25 32                              |                            |
| Bereich                                        | Auftragsannahme                                |                            |
|                                                | Auftragsabwicklung Kliniken                    |                            |
| Telefon                                        | 08 00/ 4 39 25 38                              |                            |
| Telefax                                        | 08 00/ 4 39 25 03                              |                            |
| Bereich                                        | Distribution                                   |                            |
|                                                | Betäubungsmittel: Salutas Pharma GmbH          |                            |
| Straße                                         | Otto-von-Guericke-Allee 1                      |                            |
| PLZ                                            | 39179                                          |                            |
| Ort                                            | Barleben                                       |                            |
| Telefon                                        | 03 92 03/ 71-0                                 |                            |
| Telefax                                        | 03 92 03/ 71-7 77                              |                            |
| Bereich                                        | Distribution                                   |                            |
|                                                | Großhandlungen: Salutas Pharma GmbH            |                            |
| Straße                                         | Otto-von-Guericke-Allee 1                      |                            |
| PLZ                                            | 39179                                          |                            |
| Ort                                            | Barleben                                       |                            |
| Telefon                                        | 03 92 03/ 71-0                                 |                            |
| Telefax                                        | 03 92 03/ 71-7 77                              |                            |
| Bereich                                        | Kunden-Service                                 |                            |
|                                                | Broschürenservice                              |                            |
| Telefon                                        | 08 00/ 4 39 25 71                              |                            |
| Bereich                                        | Notfall-Telefon                                |                            |
|                                                | 24 Stunden                                     |                            |
| Telefon                                        | 0 80 24/ 9 13 95                               |                            |

[Zurück mit <](#)



HEXAL AG

# Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
Alendron-HEXAL® einmal wöchentlich 70 mg Lösung zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**  
Eine 100-ml-Einzeldosis enthält 70 mg Alendronsäure als 91,4 mg Natriumalendronat (Ph.Eur.).

*Sonstige Bestandteile:*

Eine Dosis (100 ml) enthält 80 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), 20 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und 6 mg Gelborange S (E110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**  
Lösung zum Einnehmen

Orangefarbene, opaleszente Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**  
**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose.  
Alendronsäure reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**  
Zum Einnehmen.

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Einzeldosis von 70 mg (100 ml) einmal wöchentlich.

**Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronsäure zu gewährleisten**

Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen ist mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, dem ersten Getränk oder der Einnahme anderer Arzneimittel für diesen Tag nur mit Leitungswasser einzunehmen. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und einige Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronsäure verringern (siehe Abschnitt 4.5).

**Hinweise, um den Transport in den Magen zu erleichtern und dadurch das Risiko lokaler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4)**

- Die Patienten sollen sich nicht hinlegen bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Lösung erfolgen darf.
- Die Patienten sollen sich nach Einnahme von Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen mindestens 30 Minuten lang nicht hinlegen.

- Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen soll nur morgens nach dem ersten Aufstehen als 100-ml-Einzeldosis (gesamter Flascheninhalt) geschluckt werden, gefolgt von mindestens 30 ml Leitungswasser. Zusätzliches Wasser (Leitungswasser) kann eingenommen werden.
- Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen sollte nicht vor dem Schlafengehen oder morgens vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten, wenn die Versorgung mit der Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

**Anwendung bei älteren Patienten**

In klinischen Studien bestand kein altersbedingter Unterschied im Hinblick auf das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Alendronsäure. Daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich.

**Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min wird Alendronsäure wegen mangelnder Erfahrung nicht empfohlen.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Alendronsäure wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten unter 18 Jahren mit Osteogenesis imperfecta untersucht. Die Ergebnisse reichen nicht aus, um eine Anwendung bei Kindern zu empfehlen.

Die Anwendung von Alendronsäure zur Behandlung von Glukokortikoid-induzierter Osteoporose wurde nicht untersucht.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen
- Überempfindlichkeit gegen Alendronsäure, Gelborange S (E110), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) oder einen der sonstigen Bestandteile
- Hypocalcämie
- Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Flüssigkeiten haben
- Patienten, bei denen ein Aspirationsrisiko besteht

Siehe auch Abschnitt 4.4.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen kann lokale Irritationen der Schleimhäute im oberen Gastrointestinaltrakt verursachen. Wegen des Risikos einer Verschlechterung der Grundkrankheit ist bei der Anwendung von Alendronsäure bei Patienten mit aktiven Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Dysphagie, Ösophaguserkrankung, Gastritis, Duodenitis oder Ulzera sowie mit einer kürzlichen (im letzten Jahr) schweren gastrointestinalen Erkrankung wie Magenulkus, aktive gastrointestinale Blutung oder Operation im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der behandelnde Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken der Anwendung von Alendronsäure jeweils individuell abwägen.

Bei mit Alendronsäure behandelten Patienten wurden Nebenwirkungen am Ösophagus (teilweise schwer und eine stationäre Behandlung erfordernd) wie Ösophagitis, Ösophagusulzera oder Ösophaguserosionen, in seltenen Fällen gefolgt von einer Ösophagusstriktur, berichtet. Der Arzt sollte daher aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome einer möglichen Reaktion am Ösophagus achten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Alendronsäure bei Symptomen einer Ösophagusreizung wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternalen Schmerzen oder neu aufgetretenem/sich verschlimmerndem Sodbrennen abzusetzen und den Arzt aufzusuchen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die Alendronsäure nicht korrekt einnehmen und/oder nach Auftreten von Symptomen einer ösophagealen Reizung weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass die Patienten vollständige Anweisungen zur Einnahme erhalten und diese verstehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme erhöht sein kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurden nach der Markteinführung seltene Fälle von Magen- und Duodenalulzera angegeben, von denen einige schwer waren und mit Komplikationen einhergingen.

Bei Krebspatienten unter Behandlungsschemen mit vornehmlich intravenös verabreichten Bisphosphonaten wurde in Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich





HEXAL AG

# Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen

Osteomyelitis) über eine Osteonekrose des Kiefers berichtet. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

Bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroidtherapie, mangelhafte Mundhygiene, Parodontitis) sollte vor der Behandlung mit Bisphosphonaten eine zahnärztliche Untersuchung mit entsprechenden prophylaktischen Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Während der Behandlung sollten bei diesen Patienten invasive zahnärztliche Eingriffe möglichst vermieden werden. Bei Patienten, bei denen sich während der Therapie mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kiefers entwickelt, kann sich durch eine zahnärztliche Operation der Zustand verschlechtern. Es sind keine Daten darüber verfügbar, ob ein Absetzen der Bisphosphonate bei Patienten, die sich zahnärztlichen Eingriffen unterziehen müssen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindern könnte.

Der Behandlungsplan jedes einzelnen Patienten sollte sich an der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung orientieren.

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Symptome variierte von einem Tag bis zu mehreren Monaten nach Therapiebeginn. Bei den meisten Patienten gingen die Beschwerden nach dem Absetzen der Therapie zurück. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome erneut auf, wenn die Therapie mit demselben Arzneimittel oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

Niedrig-Energie-Frakturen (auch als Insuffizienzfrakturen bekannt) des proximalen Femurschaftes wurden bei Patienten unter Langzeittherapie mit Alendronsäure berichtet (der Behandlungszeitraum bis zum Auftreten liegt in der Mehrheit der Fälle zwischen 18 Monaten und 10 Jahren). Die Frakturen traten nach einem minimalen Trauma oder ohne Vorliegen eines vorangegangenen Traumas auf. Einige Patienten litten unter Schmerzen im Oberschenkel, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren, Wochen bis Monate bevor es zur vollständigen Fraktur kam.

Die Frakturen waren oft beidseitig; daher sollte bei Patienten, die unter Bisphosphonattherapie eine Fraktur des Femurschaftes erlitten haben, der andere Femur ebenfalls untersucht werden. Eine schlechte Heilung dieser Frakturen wurde ebenfalls berichtet. Bei Vorliegen einer Niedrig-Energie-Fraktur wird eine Beendigung der Bisphosphonattherapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten auf der Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse, empfohlen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, im Fall einer versäumten Einnahme von Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen am folgenden Morgen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben, eine Einzeldosis (100 ml) einzunehmen. Sie sollen nicht zwei Dosen am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme wie planmäßig vorgesehen an dem von ihnen gewählten Wochentag fortsetzen.

Alendronsäure wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogenmangel und Alter sollten berücksichtigt werden.

Eine Hypocalcämie muss vor Einleitung der Behandlung mit Alendronsäure korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen des Mineralstoffwechsels (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyroidismus) sollten ebenfalls effektiv behandelt werden. Bei Patienten mit solchen Erkrankungen sollten unter der Behandlung mit Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen die Serumcalciumspiegel überwacht und auf Symptome einer Hypocalcämie geachtet werden.

Wegen der positiven Auswirkungen von Alendronsäure auf die Zunahme der Knochenmineralisation kann es zu Abnahmen von Serumcalcium und -phosphat kommen. Diese Abnahmen sind gewöhnlich gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch von einer symptomatischen Hypocalcämie berichtet, die gelegentlich schwer war und häufig bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen auftrat (z. B. Hypoparathyroidismus, Vitamin-D-Mangel und Calcium-Malabsorption). Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei Patienten, die Glukokortikoide erhalten, besonders wichtig.

Dieses Arzneimittel enthält 0,15 Vol.-% Alkohol. Das sind bis zu 115 mg pro Einzeldosis, entsprechend 3 ml Bier oder 1,3 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen

Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen. Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme können Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calciumpräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption von Alendronsäure beeinträchtigen. Die Patienten müssen daher nach der Einnahme von Alendronsäure mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Andere klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielt eine Reihe von Patientinnen zusammen mit Alendronsäure Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral). Mit der kombinierten Anwendung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse wurden bei diesen Patientinnen nicht beobachtet.

Da die Anwendung von NSAR mit gastrointestinalen Irritationen einhergehen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Alendronsäure Vorsicht geboten.

Spezifische Wechselwirkungsstudien wurden mit Alendronsäure nicht durchgeführt. Es wurde jedoch in klinischen Studien zusammen mit einer Vielzahl häufig verschriebener Arzneimittel angewendet, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Alendronsäure sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine geeigneten Daten über die Anwendung von Alendronsäure bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung erkennen. Alendronsäure, die trächtigen Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypocalcämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure in die



HEXAL AG

# Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen

Muttermilch ausgeschieden wird. Im Hinblick auf die Indikation sollte Alendronsäure von stillenden Frauen nicht eingenommen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronsäure berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronsäure kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Verträglichkeitsprofil von Alendronsäure einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n = 370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronsäure 10 mg: n = 196; Placebo: n = 397) war das generelle Verträglichkeitsprofil von 10 mg Alendronsäure täglich und Placebo vergleichbar.

Im Folgenden sind die von den Prüfern als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Arzneimittel in Kausalzusammenhang stehenden Nebenwirkungen aufgeführt, die entweder

- in der **Ein-Jahres-Studie** bei  $\geq 1$  % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftraten oder
- in den **Drei-Jahres-Studien** bei  $\geq 1$  % der Patienten auftraten, die mit 10 mg Alendronsäure täglich behandelt wurden und bei denen die Inzidenz dieser Nebenwirkungen höher war als unter Placebo.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls in klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet:

|              |                                  |
|--------------|----------------------------------|
| Sehr häufig  | ( $\geq 1/10$ )                  |
| Häufig       | ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )    |
| Gelegentlich | ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ ) |

|                                                                        | Ein-Jahres-Studie                                                |                                                | Drei-Jahres-Studien                            |                         |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                                        | Alendronsäure<br>einmal wöchentlich<br>Tabletten<br>(n=519)<br>% | Alendronsäure<br>10 mg täglich<br>(n=370)<br>% | Alendronsäure<br>10 mg täglich<br>(n=196)<br>% | Placebo<br>(n=397)<br>% |
| <b>Gastrointestinal</b>                                                |                                                                  |                                                |                                                |                         |
| Bauchschmerzen                                                         | 3,7                                                              | 3,0                                            | 6,6                                            | 4,8                     |
| Dyspepsie                                                              | 2,7                                                              | 2,2                                            | 3,6                                            | 3,5                     |
| saures Aufstoßen                                                       | 1,9                                                              | 2,4                                            | 2,0                                            | 4,3                     |
| Übelkeit                                                               | 1,9                                                              | 2,4                                            | 3,6                                            | 4,0                     |
| aufgetriebenes Abdomen                                                 | 1,0                                                              | 1,4                                            | 1,0                                            | 0,8                     |
| Obstipation                                                            | 0,8                                                              | 1,6                                            | 3,1                                            | 1,8                     |
| Diarrhö                                                                | 0,6                                                              | 0,5                                            | 3,1                                            | 1,8                     |
| Dysphagie                                                              | 0,4                                                              | 0,5                                            | 1,0                                            | 0,0                     |
| Flatulenz                                                              | 0,4                                                              | 1,6                                            | 2,6                                            | 0,5                     |
| Gastritis                                                              | 0,2                                                              | 1,1                                            | 0,5                                            | 1,3                     |
| Magenulkus                                                             | 0,0                                                              | 1,1                                            | 0,0                                            | 0,0                     |
| Ösophagusulkus                                                         | 0,0                                                              | 0,0                                            | 1,5                                            | 0,0                     |
| <b>Bewegungsapparat</b>                                                |                                                                  |                                                |                                                |                         |
| Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen) | 2,9                                                              | 3,2                                            | 4,1                                            | 2,5                     |
| Muskelkrämpfe                                                          | 0,2                                                              | 1,1                                            | 0,0                                            | 1,0                     |
| <b>Neurologisch</b>                                                    |                                                                  |                                                |                                                |                         |
| Kopfschmerzen                                                          | 0,4                                                              | 0,3                                            | 2,6                                            | 1,5                     |

|               |                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| Selten        | ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )                                |
| Sehr selten   | ( $< 1/10.000$ )                                                   |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

## Erkrankungen des Immunsystems

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Selten:* symptomatische Hypocalcämie, häufig bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.4)

## Erkrankungen des Nervensystems

*Häufig:* Kopfschmerzen, Dysgeusie

## Augenerkrankungen

*Selten:* Uveitis, Skleritis, Episkleritis

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Ösophagusulkus\*, Dysphagie\*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen

*Gelegentlich:* Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis\*, Ösophaguserosionen\*, Meläna

*Selten:* Ösophagusstriktur\*, oropharyngeale Ulzeration\*, Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs) im oberen Gastrointestinaltrakt (siehe Abschnitt 4.4)

\*Siehe Abschnitt 4.2 und 4.4.

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Gelegentlich:* Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Haarausfall

*Selten:* Hautausschlag mit Photosensitivität

*Sehr selten:* Einzelfälle schwerer Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

*Häufig:* Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen)

*Selten:* Osteonekrose des Kiefers wurde bei Patienten berichtet, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Die Mehrzahl dieser Berichte bezieht sich auf Krebspatienten, es wurde aber auch bei Osteoporosepatienten über solche Fälle berichtet. Eine Osteonekrose des Kiefers steht vornehmlich in Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis). Weiterhin werden Krebs,





HEXAL AG

# Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen

Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroide und schlechte Mundhygiene als Risikofaktoren erachtet. Starke muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: vorübergehende Symptome wie bei einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn

Nach der Markteinführung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet (*Häufigkeit nicht bekannt*):

**Erkrankungen des Nervensystems**  
*Häufigkeit nicht bekannt*: Schwindel

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**  
*Häufigkeit nicht bekannt*: Vertigo

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**  
*Häufigkeit nicht bekannt*: Gelenkschwellungen, Niedrig-Energie-Frakturen des proximalen Femurschafts (siehe Abschnitt 4.4)

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**  
*Häufigkeit nicht bekannt*: Asthenie, periphere Ödeme

**Laborwerte**  
In klinischen Studien wurde eine asymptomatische, geringfügige und vorübergehende Abnahme des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum bei etwa 18 % bzw. 10 % der Patienten, die Alendronsäure 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber etwa 12 % bzw. 3 % der Placebo-Patienten beobachtet. Absenkungen des Serumcalciumspiegels auf < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) bzw. des Serumphosphatspiegels auf ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) traten jedoch in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich häufig auf.

**Andere mögliche Nebenwirkungen**  
Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen hervorrufen.

## 4.9 Überdosierung

Bei einer oralen Überdosierung können Hypocalcämie, Hypophosphatämie und Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulkus auftreten.

Spezifische Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronsäure liegen nicht vor. Um die Alendronsäure zu binden, sollten Milch oder Antazida gegeben werden. Wegen des Risikos einer Ösophagealen Irritation sollte kein Erbrechen herbeigeführt werden, und der Patient sollte in aufrechter Position bleiben.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**  
*Pharmakotherapeutische Gruppe*: Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen, Bisphosphonate  
ATC-Code: M05B A04

Der Wirkstoff von Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen, Alendronsäure als Natriumalendronat (Ph.Eur.), ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption ohne direkten Effekt auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien haben gezeigt, dass sich Alendronsäure vorzugsweise an Stellen mit aktiver Resorption konzentriert. Die Osteoklastenaktivität wird gehemmt, während die Bildung und Bindung der Osteoklasten nicht beeinträchtigt wird. Der unter Behandlung mit Alendronsäure gebildete Knochen ist von normaler Qualität.

*Behandlung der postmenopausalen Osteoporose*  
**Die Osteoporose wird definiert als Knochenmineraldichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, gesunde junge Bevölkerung liegt, oder als vorliegende pathologische Fraktur unabhängig von der Knochenmineraldichte.**

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n = 370) wurde in einer einjährigen Multicenter-Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die mittleren Anstiege der BMD der Lendenwirbelsäule betragen 5,1 % (95 %-Konfidenzintervall 4,8–5,4 %) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 70 mg Alendronsäure einmal wöchentlich erhielt, und 5,4 % (95 %-Konfidenzintervall 5,0–5,8 %) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 10 mg Alendronsäure einmal täglich erhielt.

Die mittleren Anstiege der BMD in der Gruppe, die 70 mg Alendronsäure einmal wöchentlich erhielt, und in der Gruppe, die 10 mg Alendronsäure einmal täglich erhielt, betrugen 2,3 % bzw. 2,9 % im Femurhals und 2,9 % bzw. 3,1 % in der Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch im Hinblick auf die gestiegene Knochendichte in anderen Teilen des Skeletts vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronsäure auf Knochenmasse und Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei ersten Wirksamkeitsstudien mit identischem Design (n = 994) und im Fracture Intervention Trial (FIT: n = 6459) untersucht.

In den ersten Wirksamkeitsstudien stieg die BMD unter 10 mg Alendronsäure täglich gegenüber Placebo nach 3 Jahren um 8,8 %, 5,9 % und 7,8 % in Wirbelsäule, Femurhals beziehungsweise Trochanter an. Die Gesamtkörper-BMD nahm ebenfalls signifikant zu. Bei den mit Alendronsäure behandelten Patientinnen war der Anteil mit einer oder mehreren Wirbelfrakturen um 48 % geringer (Alendronsäure 3,2 % versus Placebo 6,2 %). In der Zwei-Jahres-Verlängerung dieser Studien nahm die BMD in der Wirbelsäule und im Trochanter weiter zu. Außerdem blieb die BMD im Femurhals und im gesamten Körper erhalten.

Die FIT-Studie umfasste zwei placebokontrollierte Studien mit täglicher Einnahme von Alendronsäure (5 mg täglich für zwei Jahre und danach 10 mg täglich für ein oder zwei weitere Jahre).

- FIT 1: Drei-Jahres-Studie an 2027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbelfraktur (Kompressionsfraktur). In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronsäure die Inzidenz mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronsäure 7,9 % versus Placebo 15,0 %). Zudem wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Inzidenz von Hüftfrakturen festgestellt (1,1 % versus 2,2 %, Abnahme um 51 %).
- FIT 2: Vier-Jahres-Studie an 4432 Patientinnen mit geringer Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in einer Analyse der Subgruppe der osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, die die oben angegebene Definition der Osteoporose erfüllten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronsäure 1,0 % versus Placebo 2,2 %, Abnahme um 56 %) und in der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9 % versus 5,8 %, Abnahme um 50 %) festgestellt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure bei Frauen 0,64 % für Dosen von 5 bis 70 mg nach Nahrungskarenz über Nacht und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm auf etwa 0,46 % und 0,39 % ab, wenn Alendronsäure eine Stunde oder



HEXAL AG

# Alendron-HEXAL® Lösung zum Einnehmen

eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück eingenommen wurde. In Osteoporosestudien war Alendronsäure wirksam, wenn die Einnahme mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des Tages erfolgte.

Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronsäure zusammen mit einem standardisierten Frühstück oder bis zu 2 Stunden danach eingenommen wurde. Die Einnahme von Alendronsäure zusammen mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %.

Bei Gesunden führte orales Prednisolon (3-mal täglich 20 mg für 5 Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Änderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronsäure (mittlere Zunahme um 20–44 %).

## Verteilung

Studien an Ratten zeigten, dass sich Alendronsäure nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, anschließend jedoch schnell in das Skelett umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen außerhalb des Knochens beträgt beim Menschen mindestens 28 Liter.

Die Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs nach therapeutischen oralen Dosen sind für einen analytischen Nachweis zu niedrig (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 78 %.

## Biotransformation

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronsäure bei Tieren oder beim Menschen metabolisiert wird.

## Elimination

Nach einer intravenösen Einzeldosis von <sup>14</sup>C-Alendronsäure wurden etwa 50 % der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden im Urin ausgeschieden; in den Faeces wurde nur wenig oder keine Radioaktivität wiedergefunden. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronsäure 71 ml/min und die systemische Clearance lag nicht über 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen nach intravenöser Verabreichung innerhalb von sechs Stunden um mehr als 95 % ab. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird wegen der Freisetzung von Alendronsäure aus dem Skelett auf über zehn Jahre geschätzt. Alendronsäure wird bei Ratten nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden, und daher wird nicht angenommen, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer Arzneimittel über diese Transportsysteme beeinflusst.

## Merkmale bei Patienten

Präklinische Studien zeigen, dass der nicht im Knochen abgelagerte Anteil des Wirkstoffes schnell im Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens nach Langzeitdosierung von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch davon auszugehen, dass die renale Elimination von Alendronsäure bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ebenso wie bei Tieren wahrscheinlich vermindert ist. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas höhere Kumulation von Alendronsäure im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Behandlung mit Alendronsäure während der Trächtigkeit mit einer durch eine Hypocalcämie bedingten Dystokie während der Geburt bei den Muttertieren einherging. In Studien, bei denen Ratten hohe Dosen verabreicht wurden, konnte unvollständige fetale Knochenbildung beobachtet werden. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Xanthangummi  
Natriumcycamat  
Sucralose  
Gelborange S (E110)  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)  
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)  
Orangenaroma mit Ethanol und Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Flasche aus Polyethylen-Terephthalat (PET) mit Originalitätsverschluss, ausgestattet mit einer Abdichtung aus Low-Density-Polyethylen, in Packungsgrößen zu 4 und 12 Flaschen. Eine Flasche enthält 100 ml Lösung.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der gesamte Inhalt einer Flasche ist für eine Einnahme (als Einzeldosis) bestimmt. Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax.: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

78654.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11.02.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2011

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



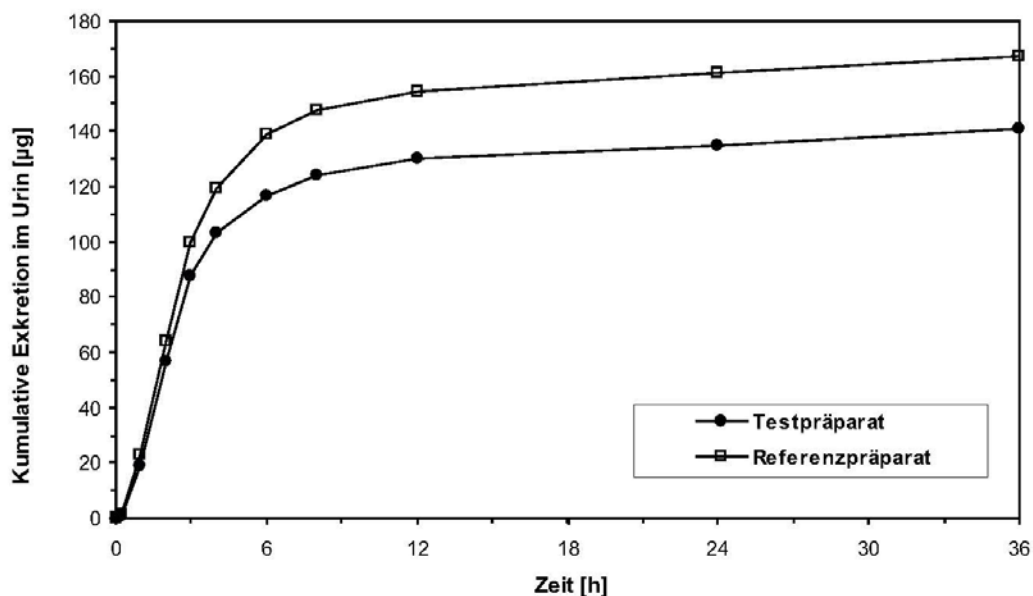
**Zusätzliche Angaben der HEXAL AG zur Bioverfügbarkeit von  
Alendron-HEXAL® einmal wöchentlich 70 mg Lösung zum Einnehmen**

Eine im Jahr 2008 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert, Nüchterngabe) nach Einmalgabe an 104 gesunden männlichen Probanden (18–50 Jahre) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

|                                                           | Testpräparat    | Referenzpräparat |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| $A_e$ (0–36 h) [µg]<br>kumulative Ausscheidung<br>im Urin | 140,71 ± 109,95 | 167,28 ± 147,32  |
| $R_{max}$ [µg/h]<br>maximale Ausscheidungsrate<br>im Urin | 47,35 ± 37,44   | 54,37 ± 50,27    |
| $T_{max}$ [h]<br>Zeitpunkt der maximalen<br>Konzentration | 1,69 ± 0,72     | 1,58 ± 0,67      |

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Urinausscheidungsrate von Alendronat im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

### **Festbetragsstufe 3**

#### **Festbetragsgruppe:**

### **Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva Gruppe 1**

#### **Wirkstoffe**

##### **Alendronsäure**

Alendronsäure Natrium-Salze (neu)  
Alendronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Colecalciferol)  
Alendronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Alfacalcidol)  
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol) (neu)

##### **Etidronsäure**

Etidronsäure Natrium-Salze (neu)  
Etidronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Calcium)

##### **Ibandronsäure**

Ibandronsäure Natrium-Salze (neu)

##### **Risedronsäure**

Risedronsäure Natrium-Salze (neu)  
Risedronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Calcium)  
Risedronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Calcium, Colecalciferol)

#### **Gruppenbeschreibung:**

orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung, Lösung zum Einnehmen \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

**Tabelle: Gewichtung der Gesamtwirkstärken**

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven** **Gruppe 1**

| Wirkstoffbase | Gesamtwirkstärke | Verordnungsanteil in % | Gewichtungswert | gewichtete Gesamtwirkstärke |
|---------------|------------------|------------------------|-----------------|-----------------------------|
| Alendronsäure | 140              | 0,1                    | 1               | 140                         |
| Alendronsäure | 280              | 13,2                   | 14              | 3920                        |
| Alendronsäure | 560              | 0,2                    | 1               | 560                         |
| Alendronsäure | 840              | 83,9                   | 84              | 70560                       |
| Alendronsäure | 1120             | 0,4                    | 1               | 1120                        |
| Alendronsäure | 1680             | 2,2                    | 3               | 5040                        |
| Etidronsäure  | 4615,24          | 91,4                   | 92              | 424602                      |
| Etidronsäure  | 9889,8           | 8,6                    | 9               | 89008                       |
| Ibandronsäure | 150              | 6,6                    | 7               | 1050                        |
| Ibandronsäure | 450              | 93,4                   | 94              | 42300                       |
| Risedronsäure | 129,92           | 10,2                   | 11              | 1429                        |
| Risedronsäure | 139,2            | 0                      | 1               | 139                         |
| Risedronsäure | 389,76           | 64,5                   | 65              | 25334                       |
| Risedronsäure | 417,6            | 0                      | 1               | 418                         |
| Risedronsäure | 454,72           | 1,3                    | 2               | 909                         |

Preis- und Produktstand: 01.07.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

| <b>Wirkstoffbase</b> | <b>Gesamtwirk-<br/>stärke</b> | <b>Verordnungs-<br/>anteil in %</b> | <b>Gewichtungs-<br/>wert</b> | <b>gewichtete<br/>Gesamtwirk-<br/>stärke</b> |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| Risedronsäure        | 519,68                        | 18                                  | 19                           | 9874                                         |
| Risedronsäure        | 779,52                        | 0,2                                 | 1                            | 780                                          |

Preis- und Produktstand: 01.07.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven      Gruppe 1**

| <b>Wirkstoffbase</b> | <b>Summe der gewichteten Wirkstärken</b> | <b>Summe der Gewichtungswerte</b> | <b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)=<br/>Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte</b> |
|----------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alendronsäure        | 81340                                    | 104                               | 782                                                                                                         |
| Etidronsäure         | 513610                                   | 101                               | 5085                                                                                                        |
| Ibandronsäure        | 43350                                    | 101                               | 429                                                                                                         |
| Risedronsäure        | 39663                                    | 106                               | 374                                                                                                         |

Preis- und Produktstand: 01.07.2011 / Verordnungen: 2010

**Festbetragsstufe: 3**

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung:** orale Darreichungsformen  
**gemeinsames Anwendungsgebiet:** Osteoporose  
**singuläres Anwendungsgebiet:** Maligne Erkrankungen mit ossären Metastasen  
**Präparat im singulären Anwendungsgebiet** BONDRONAT 50 mg Filmtabl.

| Wirkstoff     | Indikationsbereiche                         | Dosis je Therapietag (in mg) | Therapie-tage (TT) | Therapie-freie Tage (TF) | Therapie-intervall (TI) | Bemerkung                     |
|---------------|---------------------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Alendronsäure | Osteoporose                                 | 10                           | 1                  | 0                        | 1                       | 10 mg einmal pro Tag          |
|               |                                             | 70                           | 1                  | 6                        | 7                       | 70 mg einmal pro Woche        |
| Etidronsäure  | Morbus Paget                                |                              |                    |                          |                         | Therapieintervall unbestimmt  |
|               | Osteoporose                                 | 400                          | 14                 | 76                       | 90                      | 14 Tage 400 mg, 76 Tage Pause |
|               | Verhinderung heterotoper Ossifikationen     |                              |                    |                          |                         | Therapieintervall unbestimmt  |
| Ibandronsäure | Maligne Erkrankungen mit ossären Metastasen |                              |                    |                          |                         | singuläre Indikation          |
|               | Osteoporose                                 | 150                          | 1                  | 29,4                     | 30,4                    | 150 mg einmal pro Monat       |
| Risedronsäure | Morbus Paget                                |                              |                    |                          |                         | Therapieintervall unbestimmt  |
|               | Osteoporose                                 | 5                            | 1                  | 0                        | 1                       | 5 mg einmal pro Tag           |
|               |                                             | 35                           | 1                  | 6                        | 7                       | 35 mg einmal pro Woche        |
|               |                                             | 75                           | 2                  | 28,4                     | 30,4                    | 75 mg zweimal pro Monat       |

Therapieintervall TI = TT + TF

Preis- und Produktstand: 01.07.2011 / Verordnungen: 2010



Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der Therapieintervalle**

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von  
Bisphosphonaten mit Additiva**

**Gruppe 1**

| Alendronsäure, oral | TT       | TF       | TI = TT + TF |
|---------------------|----------|----------|--------------|
| Osteoporose         | 1        | 0        | 1            |
|                     | 1        | 6        | 7            |
| Summe               | 2        | 6        | 8            |
| <b>Durchschnitt</b> | <b>1</b> | <b>3</b> | <b>4</b>     |

| Etidronsäure, oral                       | TT        | TF        | TI = TT + TF |
|------------------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| Osteoporose                              | 14        | 76        | 90           |
| Morbus Paget                             |           |           |              |
| Verhinderung heterotroper Ossifikationen |           |           |              |
| Summe                                    | 14        | 76        | 90           |
| <b>Durchschnitt</b>                      | <b>14</b> | <b>76</b> | <b>90</b>    |

| Ibandronsäure, oral                         | TT       | TF          | TI = TT + TF |
|---------------------------------------------|----------|-------------|--------------|
| Osteoporose                                 | 1        | 29,4        | 30,4         |
| Maligne Erkrankungen mit ossären Metastasen |          |             |              |
| Summe                                       | 1        | 29,4        | 30,4         |
| <b>Durchschnitt</b>                         | <b>1</b> | <b>29,4</b> | <b>30,4</b>  |

| Risedronsäure, oral | TT         | TF          | TI = TT + TF |
|---------------------|------------|-------------|--------------|
| Osteoporose         | 1          | 0           | 1            |
|                     | 1          | 6           | 7            |
|                     | 2          | 28,4        | 30,4         |
| Morbus Paget        |            |             |              |
| Summe               | 4          | 34,4        | 38,4         |
| <b>Durchschnitt</b> | <b>1,3</b> | <b>11,5</b> | <b>12,8</b>  |

TT = Therapietage

TF = Therapiefreie Tage

TI = Therapieintervall (TI = TT+TF)

Preis- und Produktstand 01.07.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

### Informationen zur Ermittlung der Therapieintervalle

#### Festbetragsgruppe:

#### Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva

#### Gruppe 1

#### Verfahren:

1. Je Wirkstoff werden die Indikationsbereiche mit den entsprechenden Therapieintervallen aus den Fachinformationen ermittelt.
2. Je Wirkstoff und Indikationsbereich werden alle Therapietage und therapiefreien Tagen zusammengestellt. Das Therapieintervall stellt die Summe aus Therapietagen und therapiefreien Tagen dar.
3. Aus den Angaben pro Wirkstoff wird der Durchschnitt der therapiefreien Tage und Therapieintervalle errechnet ( $\bar{\text{TF}}$ ,  $\bar{\text{TI}}$ ).

|                |                          |                          |
|----------------|--------------------------|--------------------------|
| Alendronsäure: | $\bar{\text{TI}} = 4$    | $\bar{\text{TF}} = 3$    |
| Etidronsäure:  | $\bar{\text{TI}} = 90$   | $\bar{\text{TF}} = 76$   |
| Ibandronsäure: | $\bar{\text{TI}} = 30,4$ | $\bar{\text{TF}} = 29,4$ |
| Risedronsäure: | $\bar{\text{TI}} = 12,8$ | $\bar{\text{TF}} = 11,5$ |

4. Die Vergleichsgröße erhält man durch Multiplikation der vorläufigen Vergleichsgröße mit dem durchschnittlichen Therapieintervall ( $\bar{\text{TI}}$ ) und Division durch die durchschnittlichen therapiefreien Tage ( $\bar{\text{TF}}$ ).

$$\text{Alendronsäure: } \frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{782 \times 4}{3} = 1043$$

$$\text{Etidronsäure: } \frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{5085 \times 90}{76} = 6022$$

$$\text{Ibandronsäure: } \frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{429 \times 30,4}{29,4} = 444$$

$$\text{Risedronsäure: } \frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{374 \times 12,8}{11,5} = 416$$

Preis- und Produktstand 01.07.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven      Gruppe 1**

| Wirkstoffbase | vorläufige<br>Vergleichsgröße<br>(vVG) | ØTI  | ØTF  | Vergleichsgröße<br>(VG)<br>=<br>(vVG x ØTI) / ØTF |
|---------------|----------------------------------------|------|------|---------------------------------------------------|
| Alendronsäure | 782                                    | 4    | 3    | 1043                                              |
| Etidronsäure  | 5085                                   | 90   | 76   | 6022                                              |
| Ibandronsäure | 429                                    | 30,4 | 29,4 | 444                                               |
| Risedronsäure | 374                                    | 12,8 | 11,5 | 416                                               |

TI = Therapie-Intervall (TI = TT + TF)

TF = Therapiefreie Tage

Preis- und Produktstand: 01.07.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Festbetragsstufe 3**

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva** **Gruppe 1**

| Wirkstoffe                                                               | Vergleichsgröße |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Alendronsäure                                                            | 1043            |
| Alendronsäure Natrium-Salze (neu)                                        |                 |
| Alendronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Colecalciferol)          |                 |
| Alendronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Alfacalcidol)            |                 |
| Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol) (neu) |                 |
| Etidronsäure                                                             | 6022            |
| Etidronsäure Natrium-Salze (neu)                                         |                 |
| Etidronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Calcium)                  |                 |
| Ibandronsäure                                                            | 444             |
| Ibandronsäure Natrium-Salze (neu)                                        |                 |
| Risedronsäure                                                            | 416             |
| Risedronsäure Natrium-Salze (neu)                                        |                 |
| Risedronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Calcium)                 |                 |
| Risedronsäure Natrium-Salze (neu) und Additiva (Calcium, Colecalciferol) |                 |

**Gruppenbeschreibung:** orale Darreichungsformen  
verschreibungspflichtig  
Tabletten, Filmtabletten, Kombipackung, Lösung zum Einnehmen \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

## Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

orale Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Osteoporose

singuläres Anwendungsgebiet:

Maligne Erkrankungen mit ossären Metastasen

Präparat im singulären Anwendungsgebiet

BONDRONAT 50 mg Filmtabl.

| Wirkstoff     | Wirkstärke | Osteoporose | Morbus Paget | Verhinderung<br>heterotoper Ossifikationen | Maligne Erkrankungen<br>mit ossären Metastasen |
|---------------|------------|-------------|--------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Alendronsäure | 10 mg      | x           |              |                                            |                                                |
| Alendronsäure | 70 mg      | x           |              |                                            |                                                |
| Etidronsäure  | 164,83 mg  | x           | x            | x                                          |                                                |
| Etidronsäure  | 329,66 mg  | x           |              |                                            |                                                |
| Ibandronsäure | 50 mg      |             |              |                                            | x                                              |
| Ibandronsäure | 150 mg     | x           |              |                                            |                                                |
| Risedronsäure | 4,64 mg    | x           |              |                                            |                                                |
| Risedronsäure | 27,84 mg   |             | x            |                                            |                                                |
| Risedronsäure | 32,48 mg   | x           |              |                                            |                                                |
| Risedronsäure | 69,6 mg    | x           |              |                                            |                                                |

Preis- und Produktstand: 01.07.2011 / Verordnungen: 2010

Seite 1 von 1

Preisübersicht zur Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 2.257,4 (Basis 2010)  
Umsatz (in Mio. EURO): 146,1

| Wirkstärke (wvg)<br>Darreichungsform<br>Packungsgröße |  |           |       | 0,1<br>TABL<br>1 | 0,3<br>FTBL<br>1 | 0,3<br>FTBL1<br>1 | 0,3<br>FTBL2<br>1 | 0,3<br>FTBL3<br>1 | 0,3<br>FTBL4<br>1 | 0,3<br>KOMB<br>1 | 0,3<br>KOMB1<br>1 | 0,3<br>LSG1<br>1 | 0,3<br>TABL<br>1 | 0,3<br>TABL1<br>1 | 0,3<br>TABL2<br>1 |
|-------------------------------------------------------|--|-----------|-------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Präparat                                              |  | Vo in Tsd | %isol | %kum.            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ALENDRON 1A (ALDS)                                    |  | 33,15     | 1,45  | 100,00           |                  | 22,04             |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ALENDRON ABZ (ALDS)                                   |  | 22,78     | 1,00  | 98,55            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 22,05            |                   |                   |
| ALENDRON ACAMSD (ALDS)                                |  | 0,31      | 0,01  | 97,55            |                  |                   |                   |                   |                   |                  | 38,62             |                  | 38,62            |                   |                   |
| ALENDRON ACIS (ALDS)                                  |  | 0,70      | 0,03  | 97,54            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 24,92            |                   |                   |
| ALENDRON ACTAVIS (ALDS)                               |  | 2,30      | 0,10  | 97,51            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 24,92            |                   |                   |
| ALENDRON AL (ALDS)                                    |  | 571,59    | 24,99 | 97,41            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 24,91            |                   |                   |
| ALENDRON AWD (ALDS)                                   |  | 20,54     | 0,90  | 72,42            |                  |                   |                   |                   |                   | 39,38            |                   |                  |                  |                   |                   |
| ALENDRON AXCOUNT (ALDS)                               |  | 0,58      | 0,03  | 71,52            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  | 25,56             |                   |
| ALENDRON AXICORP MSD (ALDS)                           |  | 0,64      | 0,03  | 71,50            |                  |                   |                   |                   |                   | 38,97            |                   |                  |                  |                   |                   |
| ALENDRON BASICS (ALDS)                                |  | 48,31     | 2,11  | 71,47            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 22,05            |                   |                   |
| ALENDRON BENDALUS (ALDS)                              |  | 1,40      | 0,06  | 69,36            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 22,18            |                   |                   |
| ALENDRON BERAG MSD (ALDS)                             |  |           | 0,00  | 69,30            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 38,46            |                   |                   |
| ALENDRON BETA (ALDS)                                  |  | 158,12    | 6,91  | 69,30            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 26,14            |                   |                   |
| ALENDRON BIOMO (ALDS)                                 |  | 1,84      | 0,08  | 62,38            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 22,04            |                   |                   |
| ALENDRON BLUEF (ALDS)                                 |  | 5,04      | 0,22  | 62,30            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 25,69            |                   |                   |
| ALENDRON CC MSD (ALDS)                                |  | 1,99      | 0,09  | 62,08            |                  |                   |                   |                   |                   | 35,37            | 35,37             |                  |                  |                   |                   |
| ALENDRON CT (ALDS)                                    |  | 17,26     | 0,75  | 62,00            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 25,57            |                   |                   |
| ALENDRON EMRA MSD (ALDS)                              |  | 12,57     | 0,55  | 61,24            |                  |                   |                   |                   |                   | 37,41            | 37,41             |                  |                  |                   | 33,43             |
| ALENDRON EMRA RATIO (ALDS)                            |  | 1,25      | 0,05  | 60,69            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 29,26            |                   |                   |
| ALENDRON EURIM HEXAL (ALDS)                           |  | 2,19      | 0,10  | 60,64            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ALENDRON EURIM MSD (ALDS)                             |  | 3,01      | 0,13  | 60,54            |                  |                   |                   |                   |                   | 38,97            |                   |                  |                  | 33,45             |                   |
| ALENDRON EURIM RATIO (ALDS)                           |  | 2,04      | 0,09  | 60,41            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 29,26            |                   |                   |
| ALENDRON GERKE MSD (ALDS)                             |  | 0,15      | 0,01  | 60,32            |                  |                   |                   |                   |                   | 37,40            |                   |                  |                  | 33,42             |                   |
| ALENDRON HEUMANN (ALDS)                               |  | 25,61     | 1,12  | 60,31            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 24,73            |                   |                   |
| ALENDRON HEUNET (ALDS)                                |  | 21,90     | 0,96  | 59,19            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 22,05            |                   |                   |
| ALENDRON HEXAL (ALDS)                                 |  | 220,02    | 9,62  | 58,24            | 20,74            |                   |                   |                   |                   |                  |                   | 34,43            | 34,43            |                   |                   |
| ALENDRON JUTA (ALDS)                                  |  | 19,51     | 0,85  | 48,62            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 24,74            |                   |                   |
| ALENDRON KOHL (ALDS)                                  |  | 0,55      | 0,02  | 47,76            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ALENDRON KOHL MSD (ALDS)                              |  | 34,84     | 1,52  | 47,74            |                  |                   |                   |                   |                   | 37,41            | 35,37             |                  |                  |                   | 33,43             |
| ALENDRON KSK (ALDS)                                   |  | 8,48      | 0,37  | 46,22            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 26,55            |                   |                   |
| ALENDRON MIBE (ALDS)                                  |  | 0,83      | 0,04  | 45,85            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 24,92            |                   |                   |
| ALENDRON MSD (ALDS)                                   |  | 70,54     | 3,08  | 45,81            | 20,74            |                   |                   |                   |                   | 39,38            |                   |                  |                  | 39,38             |                   |
| ALENDRON MYLAN (ALDS)                                 |  | 178,18    | 7,79  | 42,73            |                  |                   |                   |                   |                   |                  | 29,99             |                  | 26,14            |                   |                   |
| ALENDRON RATIO (ALDS)                                 |  | 84,01     | 3,67  | 34,94            |                  |                   |                   |                   |                   |                  | 33,47             |                  | 34,43            |                   |                   |
| ALENDRON SANDOZ (ALDS)                                |  | 20,43     | 0,89  | 31,26            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 34,43            |                   |                   |
| ALENDRON STADA (ALDS)                                 |  | 60,95     | 2,66  | 30,37            | 20,74            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 24,91            |                   |                   |
| ALENDRON TEVA (ALDS)                                  |  | 49,14     | 2,15  | 27,71            | 20,74            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 22,05            |                   |                   |
| ALENDRON VOLKS (ALDS)                                 |  | 4,88      | 0,21  | 25,56            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 22,05            |                   |                   |
| ALENDRON WESTEN MSD (ALDS)                            |  | 1,03      | 0,05  | 25,35            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ALENDRON WINTHROP (ALDS)                              |  | 28,03     | 1,23  | 25,30            |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  | 25,85            |                   |                   |



Preisübersicht zur Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 2.287,4 (Basis 2010)  
Umsatz (in Mio. EURO): 146,1

| Wirkstärke (wvg)<br>Darreichungsform<br>Packungsgröße |  |           |        |       | 0,1<br>TABL<br>1 | 0,3<br>FTBL<br>1 | 0,3<br>FTBL1<br>1 | 0,3<br>FTBL2<br>1 | 0,3<br>FTBL3<br>1 | 0,3<br>FTBL4<br>1 | 0,3<br>KOMB<br>1 | 0,3<br>KOMB1<br>1 | 0,3<br>LSG1<br>1 | 0,3<br>TABL<br>1 | 0,3<br>TABL1<br>1 | 0,3<br>TABL2<br>1 |
|-------------------------------------------------------|--|-----------|--------|-------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Präparat                                              |  | Vo in Tsd | %isol. | %kum. |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ETIDRON CC WARNER (ETDS)                              |  | 0,25      | 0,01   | 24,07 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ETIDRON GERKE PG (ETDS)                               |  | 0,00      | 0,00   | 24,06 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ETIDRON GERKE WARNER (ETDS)                           |  | 0,00      | 0,00   | 24,06 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ETIDRON KOHL WARNER (ETDS)                            |  | 0,09      | 0,00   | 24,06 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ETIDRON MIBE (ETDS)                                   |  | 1,91      | 0,08   | 24,06 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| ETIDRON WARNER (ETDS)                                 |  | 10,77     | 0,47   | 23,98 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON ACA ROCHE (IBDS)                             |  | 2,03      | 0,09   | 23,51 |                  | 38,62            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON BB ROCHE (IBDS)                              |  | 0,01      | 0,00   | 23,42 |                  | 39,58            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON BERAG ROCHE (IBDS)                           |  | 0,49      | 0,02   | 23,42 |                  | 49,94            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON CC ROCHE (IBDS)                              |  | 5,15      | 0,23   | 23,39 |                  | 38,97            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON DOC ROCHE (IBDS)                             |  | 1,14      | 0,05   | 23,17 |                  | 38,92            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON EURIM ROCHE (IBDS)                           |  | 4,63      | 0,20   | 23,12 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON GERKE ROCHE (IBDS)                           |  | 0,36      | 0,02   | 22,92 |                  | 38,29            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON KOHL ROCHE (IBDS)                            |  | 27,14     | 1,19   | 22,90 |                  | 38,97            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON ROCHE (IBDS)                                 |  | 47,86     | 2,09   | 21,71 |                  | 39,38            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON VERON ROCHE (IBDS)                           |  | 0,01      | 0,00   | 19,62 |                  | 38,37            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| IBANDRON WESTEN ROCHE (IBDS)                          |  | 1,37      | 0,06   | 19,62 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON 1A (RIDS)                                     |  | 0,00      | 0,00   | 19,56 |                  | 24,59            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON ABZ (RIDS)                                    |  | 0,44      | 0,02   | 19,56 |                  | 24,59            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON ACA WARNER (RIDS)                             |  | 1,24      | 0,05   | 19,54 |                  | 38,62            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON ACTAVIS (RIDS)                                |  |           | 0,00   | 19,49 |                  | 24,59            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON AL (RIDS)                                     |  |           | 0,00   | 19,49 |                  | 24,59            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON BERAG WARNER (RIDS)                           |  | 1,49      | 0,07   | 19,49 |                  | 49,40            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON BLUEF (RIDS)                                  |  |           | 0,00   | 19,42 |                  | 24,59            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON CC WARNER (RIDS)                              |  |           | 0,00   | 19,42 |                  | 38,26            | 38,53             | 42,59             |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON CT (RIDS)                                     |  | 0,14      | 0,01   | 19,42 |                  | 30,29            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON DOC WARNER (RIDS)                             |  | 1,32      | 0,06   | 19,42 |                  | 38,26            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON EMRA WARNER (RIDS)                            |  | 6,83      | 0,30   | 19,36 |                  | 38,37            | 38,53             |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON EURIM WARNER (RIDS)                           |  | 4,20      | 0,18   | 19,06 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON HEUMANN (RIDS)                                |  |           | 0,00   | 18,88 |                  | 24,59            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON HEXAL (RIDS)                                  |  | 0,28      | 0,01   | 18,88 |                  | 30,30            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON KOHL WARNER (RIDS)                            |  | 34,86     | 1,52   | 18,87 |                  | 38,97            | 38,57             |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON RATIO (RIDS)                                  |  | 0,02      | 0,00   | 17,34 |                  | 30,30            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON SANDOZ (RIDS)                                 |  | 0,10      | 0,00   | 17,34 |                  | 30,30            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON STADA (RIDS)                                  |  |           | 0,00   | 17,34 |                  | 24,59            |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON TEVA (RIDS)                                   |  | 0,00      | 0,00   | 17,34 |                  |                  |                   |                   |                   |                   |                  |                   |                  |                  |                   |                   |
| RISEDON WARNER (RIDS)                                 |  | 396,53    | 17,34  | 17,34 |                  |                  | 39,36             | 39,36             | 39,36             | 39,36             | 39,36            | 39,36             |                  |                  |                   |                   |
| Summen (Vo in Tsd.)                                   |  | 2.287,38  |        |       | 2,26             | 21,60            | 0,47              | 12,09             | 0,51              | 0,09              | 45,77            | 28,43             |                  | 192,52           | 3,13              | 1,27              |
| Anteilswerte (%)                                      |  |           |        |       | 0,10             | 0,94             | 0,02              | 0,53              | 0,02              | 0,00              | 2,00             | 1,24              | 0,00             | 8,43             | 0,14              | 0,06              |

Preisübersicht zur Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 2.287,4 (Basis 2010)  
Umsatz (in Mio. EURO): 146,1

| Wirkstärke (wvg)     |        |           |        | 0,5<br>TABL<br>1 | 0,8<br>FTBL<br>1 | 0,8<br>KOMB<br>1 | 0,8<br>KOMB1<br>1 | 0,8<br>LSG1<br>1 | 0,8<br>TABL<br>1 | 0,8<br>TABL1<br>1 | 0,8<br>TABL2<br>1 | 0,9<br>FTBL<br>1 | 0,9<br>FTBL1<br>1 | 0,9<br>FTBL2<br>1 | 0,9<br>KOMB<br>1 |
|----------------------|--------|-----------|--------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Darreichungsform     |        |           |        |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| Packungsgröße        |        |           |        |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| Präparat             |        | Vo in Tsd | %isol. | %kum.            |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON 1A          | (ALDS) | 33,15     | 1,45   | 100,00           |                  | 45,89            |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON ABZ         | (ALDS) | 22,78     | 1,00   | 98,55            |                  |                  |                   |                  | 45,97            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON ACAMSD      | (ALDS) | 0,31      | 0,01   | 97,55            |                  |                  |                   | 79,10            | 79,10            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON ACIS        | (ALDS) | 0,70      | 0,03   | 97,54            |                  |                  |                   |                  | 55,05            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON ACTAVIS     | (ALDS) | 2,30      | 0,10   | 97,51            |                  |                  |                   |                  | 55,05            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON AL          | (ALDS) | 571,59    | 24,99  | 97,41            |                  |                  |                   |                  | 55,03            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON AWD         | (ALDS) | 20,54     | 0,90   | 72,42            |                  |                  | 81,30             |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON AXCOUNT     | (ALDS) | 0,58      | 0,03   | 71,52            |                  |                  |                   |                  | 57,79            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON AXICORP MSD | (ALDS) | 0,64      | 0,03   | 71,50            |                  |                  | 98,78             |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON BASICS      | (ALDS) | 48,31     | 2,11   | 71,47            |                  |                  |                   |                  | 45,98            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON BENDALIS    | (ALDS) | 1,40      | 0,06   | 69,36            |                  |                  |                   |                  | 48,55            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON BERAG MSD   | (ALDS) |           | 0,00   | 69,30            |                  |                  |                   |                  | 78,98            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON BETA        | (ALDS) | 158,12    | 6,91   | 69,30            |                  |                  |                   |                  | 58,49            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON BIOMO       | (ALDS) | 1,84      | 0,08   | 62,38            |                  |                  |                   |                  | 45,89            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON BLUEF       | (ALDS) | 5,04      | 0,22   | 62,30            |                  |                  |                   |                  | 57,93            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON CC MSD      | (ALDS) | 1,99      | 0,09   | 62,08            |                  |                  | 79,67             | 79,67            |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON CT          | (ALDS) | 17,26     | 0,75   | 62,00            |                  |                  |                   |                  | 57,80            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON EMRA MSD    | (ALDS) | 12,57     | 0,55   | 61,24            |                  |                  | 80,80             | 80,80            |                  |                   | 69,07             |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON EMRA RATIO  | (ALDS) | 1,25      | 0,05   | 60,69            |                  |                  |                   |                  | 69,12            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON EURIM HEXAL | (ALDS) | 2,19      | 0,10   | 60,64            |                  |                  |                   |                  | 68,97            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON EURIM MSD   | (ALDS) | 3,01      | 0,13   | 60,54            |                  |                  |                   |                  | 69,10            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON EURIM RATIO | (ALDS) | 2,04      | 0,09   | 60,41            |                  |                  |                   |                  | 69,09            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON GERKE MSD   | (ALDS) | 0,15      | 0,01   | 60,32            |                  |                  | 68,70             | 98,79            |                  |                   | 69,06             |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON HEUMANN     | (ALDS) | 25,61     | 1,12   | 60,31            |                  |                  |                   |                  | 55,03            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON HEUNET      | (ALDS) | 21,90     | 0,96   | 59,19            |                  |                  |                   |                  | 45,97            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON HEXAL       | (ALDS) | 220,02    | 9,62   | 58,24            | 58,07            |                  |                   | 81,30            | 81,30            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON JUTA        | (ALDS) | 19,51     | 0,85   | 48,62            |                  |                  |                   |                  | 53,76            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON KOHL        | (ALDS) | 0,55      | 0,02   | 47,76            | 64,99            |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON KOHL MSD    | (ALDS) | 34,84     | 1,52   | 47,74            |                  |                  | 80,08             | 80,48            |                  |                   | 69,07             |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON KSK         | (ALDS) | 8,48      | 0,37   | 46,22            |                  |                  |                   |                  | 59,75            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON MIBE        | (ALDS) | 0,83      | 0,04   | 45,85            |                  |                  |                   |                  | 55,05            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON MSD         | (ALDS) | 70,54     | 3,08   | 45,81            |                  |                  | 81,30             |                  |                  |                   | 81,30             |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON MYLAN       | (ALDS) | 178,18    | 7,79   | 42,73            |                  |                  |                   | 69,96            | 58,49            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON RATIO       | (ALDS) | 84,01     | 3,67   | 34,94            |                  |                  |                   | 69,10            | 81,29            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON SANDOZ      | (ALDS) | 20,43     | 0,89   | 31,26            |                  |                  |                   |                  | 81,30            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON STADA       | (ALDS) | 60,95     | 2,66   | 30,37            | 57,95            |                  |                   |                  | 55,03            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON TEVA        | (ALDS) | 49,14     | 2,15   | 27,71            | 57,95            |                  |                   |                  | 45,97            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON VOLKS       | (ALDS) | 4,88      | 0,21   | 25,56            |                  |                  |                   |                  | 45,98            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON WESTEN MSD  | (ALDS) | 1,03      | 0,05   | 25,35            |                  |                  |                   |                  | 69,04            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ALENDRON WINTHROP    | (ALDS) | 28,03     | 1,23   | 25,30            |                  |                  |                   |                  | 58,10            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |

Preisübersicht zur Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 2.257,4 (Basis 2010)  
Umsatz (in Mio. EURO): 146,1

| Wirkstärke (wvg)<br>Darreichungsform<br>Packungsgröße |  |           |        |       | 0,5<br>TABL<br>1 | 0,8<br>FTBL<br>1 | 0,8<br>KOMB<br>1 | 0,8<br>KOMB1<br>1 | 0,8<br>LSG1<br>1 | 0,8<br>TABL<br>1 | 0,8<br>TABL1<br>1 | 0,8<br>TABL2<br>1 | 0,9<br>FTBL<br>1 | 0,9<br>FTBL1<br>1 | 0,9<br>FTBL2<br>1 | 0,9<br>KOMB<br>1 |
|-------------------------------------------------------|--|-----------|--------|-------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Präparat                                              |  | Vo in Tsd | %isol. | %kum. |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ETIDRON CC WARNER (ETDS)                              |  | 0,25      | 0,01   | 24,07 |                  |                  | 68,90            |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ETIDRON GERKE PG (ETDS)                               |  | 0,00      | 0,00   | 24,06 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ETIDRON GERKE WARNER (ETDS)                           |  | 0,00      | 0,00   | 24,06 |                  |                  | 79,57            |                   |                  |                  | 71,41             |                   |                  |                   |                   |                  |
| ETIDRON KOHL WARNER (ETDS)                            |  | 0,09      | 0,00   | 24,06 |                  |                  |                  |                   |                  | 69,07            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ETIDRON MIBE (ETDS)                                   |  | 1,91      | 0,08   | 24,06 |                  |                  |                  |                   |                  | 59,83            |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| ETIDRON WARNER (ETDS)                                 |  | 10,77     | 0,47   | 23,98 |                  |                  | 81,30            |                   |                  |                  | 81,30             |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON ACA ROCHE (IBDS)                             |  | 2,03      | 0,09   | 23,51 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON BB ROCHE (IBDS)                              |  | 0,01      | 0,00   | 23,42 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON BERAG ROCHE (IBDS)                           |  | 0,49      | 0,02   | 23,42 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON CC ROCHE (IBDS)                              |  | 5,15      | 0,23   | 23,39 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON DOC ROCHE (IBDS)                             |  | 1,14      | 0,05   | 23,17 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON EURIM ROCHE (IBDS)                           |  | 4,63      | 0,20   | 23,12 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON GERKE ROCHE (IBDS)                           |  | 0,36      | 0,02   | 22,92 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON KOHL ROCHE (IBDS)                            |  | 27,14     | 1,19   | 22,90 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON ROCHE (IBDS)                                 |  | 47,86     | 2,09   | 21,71 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON VERON ROCHE (IBDS)                           |  | 0,01      | 0,00   | 19,62 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| IBANDRON WESTEN ROCHE (IBDS)                          |  | 1,37      | 0,06   | 19,62 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                   |                  |
| RISEDRON 1A (RIDS)                                    |  | 0,00      | 0,00   | 19,56 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 49,74            |                   |                   |                  |
| RISEDRON ABZ (RIDS)                                   |  | 0,44      | 0,02   | 19,56 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 49,74            |                   |                   |                  |
| RISEDRON ACA WARNER (RIDS)                            |  | 1,24      | 0,05   | 19,54 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 79,10            |                   |                   |                  |
| RISEDRON ACTAVIS (RIDS)                               |  |           | 0,00   | 19,49 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 49,74            |                   |                   |                  |
| RISEDRON AL (RIDS)                                    |  |           | 0,00   | 19,49 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 49,74            |                   |                   |                  |
| RISEDRON BERAG WARNER (RIDS)                          |  | 1,49      | 0,07   | 19,49 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 115,03           |                   |                   |                  |
| RISEDRON BLUEF (RIDS)                                 |  |           | 0,00   | 19,42 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 49,74            |                   |                   |                  |
| RISEDRON CC WARNER (RIDS)                             |  |           | 0,00   | 19,42 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 79,10            |                   |                   |                  |
| RISEDRON CT (RIDS)                                    |  | 0,14      | 0,01   | 19,42 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 59,76            |                   |                   |                  |
| RISEDRON DOC WARNER (RIDS)                            |  | 1,32      | 0,06   | 19,42 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 80,52            |                   |                   |                  |
| RISEDRON EMRA WARNER (RIDS)                           |  | 6,83      | 0,30   | 19,36 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 80,31            |                   |                   |                  |
| RISEDRON EURIM WARNER (RIDS)                          |  | 4,20      | 0,18   | 19,06 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 80,48            |                   |                   |                  |
| RISEDRON HEUMANN (RIDS)                               |  |           | 0,00   | 18,88 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 49,74            |                   |                   |                  |
| RISEDRON HEXAL (RIDS)                                 |  | 0,28      | 0,01   | 18,88 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 59,77            |                   |                   |                  |
| RISEDRON KOHL WARNER (RIDS)                           |  | 34,86     | 1,52   | 18,87 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 80,31            |                   |                   |                  |
| RISEDRON RATIO (RIDS)                                 |  | 0,02      | 0,00   | 17,34 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 59,77            |                   |                   |                  |
| RISEDRON SANDOZ (RIDS)                                |  | 0,10      | 0,00   | 17,34 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 59,77            |                   |                   |                  |
| RISEDRON STADA (RIDS)                                 |  |           | 0,00   | 17,34 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 49,74            |                   |                   |                  |
| RISEDRON TEVA (RIDS)                                  |  | 0,00      | 0,00   | 17,34 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   | 49,74            |                   |                   |                  |
| RISEDRON WARNER (RIDS)                                |  | 396,53    | 17,34  | 17,34 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                   |                  | 81,30             | 81,30             | 81,30            |
| Summen (Vo in Tsd.)                                   |  | 2.257,38  |        |       | 3,19             | 25,38            | 83,69            | 13,18             |                  | 1.320,88         | 19,52             | 6,07              | 39,96            | 123,25            | 0,59              | 124,80           |
| Anteilswerte (%)                                      |  |           |        |       | 0,14             | 1,11             | 3,66             | 0,58              | 0,00             | 57,75            | 0,85              | 0,27              | 1,75             | 5,38              | 0,03              | 5,46             |

Preisübersicht zur Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additva, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 2.287,4 (Basis 2010)  
Umsatz (in Mio. EURO): 146,1

| Wirkstärke (wvg)<br>Darreichungsform<br>Packungsgröße |  |           |       | 1<br>FTBL<br>1 | 1,1<br>FTBL<br>1 | 1,1<br>TABL<br>1 | 1,2<br>KOMB<br>1 | 1,6<br>TABL<br>1 | 1,9<br>FTBL<br>1 |
|-------------------------------------------------------|--|-----------|-------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Präparat                                              |  | Vo in Tsd | %sol. | %kum.          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON 1A (ALDS)                                    |  | 33,15     | 1,45  | 100,00         |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON ABZ (ALDS)                                   |  | 22,78     | 1,00  | 98,55          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON ACA MSD (ALDS)                               |  | 0,31      | 0,01  | 97,55          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON ACIS (ALDS)                                  |  | 0,70      | 0,03  | 97,54          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON ACTAVIS (ALDS)                               |  | 2,30      | 0,10  | 97,51          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON AL (ALDS)                                    |  | 571,59    | 24,99 | 97,41          |                  |                  |                  | 108,25           |                  |
| ALENDRON AWD (ALDS)                                   |  | 20,54     | 0,90  | 72,42          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON AXICOUNT (ALDS)                              |  | 0,58      | 0,03  | 71,52          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON AXICORP MSD (ALDS)                           |  | 0,64      | 0,03  | 71,50          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON BASICS (ALDS)                                |  | 48,31     | 2,11  | 71,47          |                  |                  |                  | 108,25           |                  |
| ALENDRON BENDALIS (ALDS)                              |  | 1,40      | 0,06  | 69,36          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON BERAG MSD (ALDS)                             |  |           | 0,00  | 69,30          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON BETA (ALDS)                                  |  | 158,12    | 6,91  | 69,30          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON BIOMO (ALDS)                                 |  | 1,84      | 0,08  | 62,38          |                  |                  |                  | 94,49            |                  |
| ALENDRON BLUEF (ALDS)                                 |  | 5,04      | 0,22  | 62,30          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON CC MSD (ALDS)                                |  | 1,99      | 0,09  | 62,08          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON CT (ALDS)                                    |  | 17,26     | 0,75  | 62,00          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON EMRA MSD (ALDS)                              |  | 12,57     | 0,55  | 61,24          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON EMRA RATIO (ALDS)                            |  | 1,25      | 0,05  | 60,69          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON EURIM HEXAL (ALDS)                           |  | 2,19      | 0,10  | 60,64          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON EURIM MSD (ALDS)                             |  | 3,01      | 0,13  | 60,54          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON EURIM RATIO (ALDS)                           |  | 2,04      | 0,09  | 60,41          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON GERKE MSD (ALDS)                             |  | 0,15      | 0,01  | 60,32          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON HEUMANN (ALDS)                               |  | 25,61     | 1,12  | 60,31          |                  |                  |                  | 94,57            |                  |
| ALENDRON HEUNET (ALDS)                                |  | 21,90     | 0,96  | 59,19          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON HEXAL (ALDS)                                 |  | 220,02    | 9,62  | 58,24          |                  | 104,28           |                  | 149,69           |                  |
| ALENDRON JUTA (ALDS)                                  |  | 19,51     | 0,85  | 48,62          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON KOHL (ALDS)                                  |  | 0,55      | 0,02  | 47,76          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON KOHL MSD (ALDS)                              |  | 34,84     | 1,52  | 47,74          |                  | 102,02           |                  |                  |                  |
| ALENDRON KSK (ALDS)                                   |  | 8,48      | 0,37  | 46,22          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON MBE (ALDS)                                   |  | 0,63      | 0,04  | 45,85          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON MSD (ALDS)                                   |  | 70,54     | 3,08  | 45,81          |                  | 104,99           |                  |                  |                  |
| ALENDRON MYLAN (ALDS)                                 |  | 178,18    | 7,79  | 42,73          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON RATIO (ALDS)                                 |  | 84,01     | 3,67  | 34,94          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON SANDOZ (ALDS)                                |  | 20,43     | 0,89  | 31,26          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON STADA (ALDS)                                 |  | 60,95     | 2,66  | 30,37          |                  | 104,17           |                  | 108,25           |                  |
| ALENDRON TEVA (ALDS)                                  |  | 49,14     | 2,15  | 27,71          |                  | 104,17           |                  |                  |                  |
| ALENDRON VOLKS (ALDS)                                 |  | 4,88      | 0,21  | 25,56          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON WESTEN MSD (ALDS)                            |  | 1,03      | 0,05  | 25,35          |                  |                  |                  |                  |                  |
| ALENDRON WINTHROP (ALDS)                              |  | 28,03     | 1,23  | 25,30          |                  |                  |                  |                  |                  |

Preisübersicht zur Festbetragsgruppe Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiven, Gruppe 1  
Verordnungen (in Tsd.): 2.257,4 (Basis 2010)  
Umsatz (in Mio. EURO): 146,1

| Wirkstärke (wvg)             |  |            |       | 1<br>FTBL | 1,1<br>FTBL | 1,1<br>TABL | 1,2<br>KOMB | 1,6<br>TABL | 1,9<br>FTBL |
|------------------------------|--|------------|-------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Darreichungsform             |  |            |       | 1         | 1           | 1           | 1           | 1           | 1           |
| Packungsgröße                |  |            |       | 1         | 1           | 1           | 1           | 1           | 1           |
| Präparat                     |  | Vo in Tsd. | %sol. | %kum.     |             |             |             |             |             |
| ETIDRON CC WARNER (ETDS)     |  | 0,25       | 0,01  | 24,07     |             |             |             |             |             |
| ETIDRON GERKE PG (ETDS)      |  | 0,00       | 0,00  | 24,06     |             |             |             | 110,91      |             |
| ETIDRON GERKE WARNER (ETDS)  |  | 0,00       | 0,00  | 24,06     |             |             |             |             |             |
| ETIDRON KOHL WARNER (ETDS)   |  | 0,09       | 0,00  | 24,06     |             |             |             |             |             |
| ETIDRON MIBE (ETDS)          |  | 1,91       | 0,08  | 24,06     |             |             |             | 119,25      |             |
| ETIDRON WARNER (ETDS)        |  | 10,77      | 0,47  | 23,98     |             |             |             | 150,55      |             |
| IBANDRON ACA ROCHE (IBDS)    |  | 2,03       | 0,09  | 23,51     | 94,33       |             |             |             |             |
| IBANDRON BB ROCHE (IBDS)     |  | 0,01       | 0,00  | 23,42     | 97,10       |             |             |             |             |
| IBANDRON BERAG ROCHE (IBDS)  |  | 0,49       | 0,02  | 23,42     | 128,94      |             |             |             |             |
| IBANDRON CC ROCHE (IBDS)     |  | 5,15       | 0,23  | 23,39     | 96,20       |             |             |             |             |
| IBANDRON DOC ROCHE (IBDS)    |  | 1,14       | 0,05  | 23,17     | 95,99       |             |             |             |             |
| IBANDRON EURIM ROCHE (IBDS)  |  | 4,63       | 0,20  | 23,12     | 96,21       |             |             |             |             |
| IBANDRON GERKE ROCHE (IBDS)  |  | 0,36       | 0,02  | 22,92     | 94,28       |             |             |             |             |
| IBANDRON KOHL ROCHE (IBDS)   |  | 27,14      | 1,19  | 22,90     | 96,20       |             |             |             |             |
| IBANDRON ROCHE (IBDS)        |  | 47,86      | 2,09  | 21,71     | 97,18       |             |             |             |             |
| IBANDRON VERON ROCHE (IBDS)  |  | 0,01       | 0,00  | 19,62     | 95,99       |             |             |             |             |
| IBANDRON WESTEN ROCHE (IBDS) |  | 1,37       | 0,06  | 19,62     | 96,97       |             |             |             |             |
| RISEDRON 1A (RIDS)           |  | 0,00       | 0,00  | 19,56     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON ABZ (RIDS)          |  | 0,44       | 0,02  | 19,56     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON ACA WARNER (RIDS)   |  | 1,24       | 0,05  | 19,54     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON ACTAVIS (RIDS)      |  |            | 0,00  | 19,49     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON AL (RIDS)           |  |            | 0,00  | 19,49     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON BERAG WARNER (RIDS) |  | 1,49       | 0,07  | 19,49     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON BLUEF (RIDS)        |  |            | 0,00  | 19,42     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON CC WARNER (RIDS)    |  |            | 0,00  | 19,42     |             | 87,50       |             |             |             |
| RISEDRON CT (RIDS)           |  | 0,14       | 0,01  | 19,42     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON DOC WARNER (RIDS)   |  | 1,32       | 0,06  | 19,42     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON EMRA WARNER (RIDS)  |  | 6,83       | 0,30  | 19,36     |             | 87,50       |             |             |             |
| RISEDRON EURIM WARNER (RIDS) |  | 4,20       | 0,18  | 19,06     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON HEUMANN (RIDS)      |  |            | 0,00  | 18,88     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON HEXAL (RIDS)        |  | 0,28       | 0,01  | 18,88     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON KOHL WARNER (RIDS)  |  | 34,86      | 1,52  | 18,87     |             | 87,52       |             |             |             |
| RISEDRON RATIO (RIDS)        |  | 0,02       | 0,00  | 17,34     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON SANDOZ (RIDS)       |  | 0,10       | 0,00  | 17,34     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON STADA (RIDS)        |  |            | 0,00  | 17,34     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON TEVA (RIDS)         |  | 0,00       | 0,00  | 17,34     |             |             |             |             |             |
| RISEDRON WARNER (RIDS)       |  | 396,53     | 17,34 | 17,34     | 81,30       | 89,29       | 97,18       |             | 143,10      |
| Summen (Vo in Tsd.)          |  | 2.257,38   |       |           | 84,21       | 5,99        | 7,52        | 80,63       | 39,29       |
| Anteilswerte (%)             |  |            |       |           | 3,68        | 0,26        | 0,33        | 3,52        | 1,72        |

## 2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

| Stellungnahmeberechtigte Organisationen | Datum des Posteingangs                       |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|
| Roche Pharma AG                         | 24.10.2011<br>(vorab per E-Mail: 21.10.2011) |

| Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen                             | Datum des Posteingangs |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen. | entfällt               |

## 3 Auswertung der Stellungnahmen

### 3.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung des G-BA (4. Kapitel §§ 13 bis 28) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

### 3.2 Würdigung der Stellungnahmen

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahme aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.



### **3.2.1 Pharmakologische Vergleichbarkeit**

Es wurden keine Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgebracht.

### **3.2.2 Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit**

Es wurden keine Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgebracht.

### **3.2.3 Einwände zur Vergleichsgröße**

#### **Einwand (1):**

*Die Berechnung der Vergleichsgröße für Risedronsäure ist in Teilen nicht korrekt dargestellt. Bei der Gesamtwirkstärke 129,92 sind die Verordnungsanteile und Gewichtungswerte fehlerhaft. Der richtige Gewichtungswert müsste 17 (statt der ausgewiesenen 11) betragen. Der prozentuale Verordnungsanteil müsste zwischen 16 und 17 Prozent liegen.*

#### **Bewertung:**

Der Einwand ist berechtigt. Aufgrund einer technischen Fehlverarbeitung wurden für den Wirkstoff Risedronsäure bei der Gesamtwirkstärke 129,92 der Verordnungsanteil und der Gewichtungswert falsch ausgewiesen. Der korrekte Verordnungsanteil beträgt 15,9 Prozent, der korrekte Gewichtungswert ist 16. Die im Stellungnahmeverfahren mit dem Wert 416 ausgewiesene Vergleichsgröße des Wirkstoffs Risedronsäure erhöht sich durch die erforderliche Neuberechnung auf den Wert 420.

#### Einwand (2):

*Die Wirkstärkenvergleichsgrößen (wvg) sollten auf zwei Nachkommastellen gerundet werden. Beim Runden auf nur eine Nachkommastelle erhalten erheblich unterschiedliche Wirkstärken eines Wirkstoffs dieselbe wvg. Beim Runden auf zwei Nachkommastellen würde zudem das Verhältnis der wvg zueinander eher dem Verhältnis der jeweiligen Gesamtwirkstärken entsprechen.*

#### Bewertung:

Grundsätzlich wird die Wirkstärkenvergleichsgröße kaufmännisch gerundet und mit einer Nachkommastelle festgelegt. Die für die anschließend im Rahmen der Festbetragsermittlung erforderliche Genauigkeit ist damit gewährleistet. Abweichungen können sich ergeben, wenn die kleinste Wirkstärkenvergleichsgröße nicht angemessen abgebildet wird oder erheblich unterschiedliche Wirkstärken eines Wirkstoffes durch die Rundungen dieselbe wvg erhalten. Dies ist hier nicht der Fall.

#### Einwand (3):

*In der als Unterlage zum Stellungnahmeverfahren beigefügten „Preisübersicht zur Festbetragsgruppe“ ist ein Produkt mit dem Berechnungsnamen „Etidron Gerke Pg“ ausgewiesen. Bei dem Produkt handelt es sich um eine weitere Handelsform des Produkts „Etidron Gerke Warner“. Im Hinblick auf eine spätere Festbetragsberechnung ist der Berechnungsname entsprechend zu korrigieren.*

#### Bewertung:

Der Einwand ist berechtigt. Der korrekte Berechnungsname lautet „Etidron Gerke Warner“. Für die Bildung der Vergleichsgröße hat dies keine Auswirkung.

### **3.3      Fazit**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in der Stellungnahme angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgeschlagene Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination und einer neuen Darreichungsform, die Aktualisierung der Vergleichsgrößen sowie die redaktionelle Änderung der Gruppenbeschreibung sachgerecht sind und den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V entsprechen.