



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 16. März 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung	4
4. Verfahrensablauf	4
5. Anlage	6
6. Beschluss	32
7. Anhang	34
7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V	34
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	35
B. Bewertungsverfahren	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	38
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)	38
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	39
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	39
2.2 Übersicht der Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	39
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	39
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)	40
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	45
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	58

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 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 Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	HMG-CoA-Reduktasehemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
	Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9

	Lovastatin	27,2
	Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3
	Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
	Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5
	Simvastatin	29,8
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen, Tabletten“	

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Suspension zum Einnehmen“ mit der sich daraus ergebenden Anpassung der Gruppenbeschreibung

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC-Code C10AA), die durch Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase die Cholesterolsynthese hemmen. In der Leber werden kompensatorisch vermehrt LDL-Rezeptoren exprimiert.

Alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 haben eine gemeinsame b-, d-Dihydroxy-n-Carbonsäure-Struktur sowie eine gemeinsame molekulare räumliche Struktur, die die spezifische Interaktion Wirkstoff-Enzym ermöglicht.

Sie weisen somit eine vergleichbare chemische Grundstruktur auf und ihnen ist ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten HMG-CoA-Reduktasehemmer aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

Im Stellungnahmeverfahren wurde eingewandt, dass die Simvastatin-Suspension für Patienten mit Dysphagie eine sinnvolle therapeutische Alternative zu festen-oralen Darreichungsformen darstelle.

Dass bei Patienten mit Schluckstörungen in bestimmten Fallkonstellationen individuell geprüft werden muss, welche Alternativen zum Schlucken von ganzen Tabletten bestehen, wird nicht in Frage gestellt.

Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass es außer der Einnahme flüssiger Darreichungsformen weitere Möglichkeiten der Anwendung gibt. Bereits die Möglichkeit des Teilens durch Vorhandensein einer Bruchkerbe dient dem erleichterten Schlucken. Bei den HMG-CoA-Reduktasehemmern sind die meisten Präparate mit einer Bruchkerbe versehen. Ferner ist produktbezogenen Informationen pharmazeutischer Unternehmer zu entnehmen, dass Simvastatin-Tabletten sowohl mörserbar als auch (ggf. nach Zerkleinerung) in Wasser suspendierbar sind¹. Dies trifft u. a. auf Präparate mit den Wirkstoffen Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin und Lovastatin zu. Hinsichtlich des Argumentes zur Stabilität des Wirkstoffes wird angegeben, dass in wässriger Lösung eine rasche Hydrolyse stattfindet, weshalb die Arzneistoffsuspension bei Bedarf frisch herzustellen ist.

Gemäß Fachinformation sind diese Arten der Anwendung nicht ausgeschlossen.

Auch aus den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Unterlagen ergibt sich nicht, dass die Darreichungsform „Suspension“ zur Anwendung an Patientinnen und Patienten generell oder in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen nicht auch durch eine andere Anwendungsart wie oben beschrieben ersetzt werden könnte. Der Stellungnehmer selbst räumt ein, dass mit der Einführung einer Simvastatin-Suspension eine weitere therapeutische Alternative zur Verfügung steht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 10. Januar 2017 durchgeführt.

¹ 1 A Pharma GmbH. Information zur Sondengängigkeit. http://www.1a-files.de/pdf/sondenboegen/Simvastatin_5_10_20_30_40_60_80.pdf. Letzter Zugriff 19.10.2016

Ratiopharm GmbH. Pharmazeutische Informationen zu Teilbarkeit, Mörserbarkeit und Suspendierbarkeit. <http://www.ratiopharm.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=74608&q=1%2C2%2C15%2C14&r=1894%2C1894&token=af94a641d75e1fbf826205de244261bf88ffff1>. Letzter Zugriff 19.10.2016

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Februar 2017 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.08.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	08.11.2016	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	14.11.2016	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	06.12.2016	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen, Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10.01.2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	07.02.2017	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16.03.2017	Beschlussfassung

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform sowie Anpassung der Gruppenbeschreibung

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
HMG-CoA-Reduktasehemmer Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Simvastatin	Suspension zum Einnehmen	8 mg = 0,3 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	150	SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml	Infectopharm

Anlage

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, **Suspension zum Einnehmen**, Tabletten *

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
Lovastatin	27,2
Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3 **
Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5
Simvastatin	29,8

Wirkstoff	Simvastatin
Präparat	SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml
Hersteller	Infectopharm
Darreichungsform	Suspension zum Einnehmen
Einzelwirkstärke	8 mg = 0,3 wvg
Packungsgröße	150

* 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: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

** Die Vergleichsgröße ist am 06.07.2016 in Kraft getreten.

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.07.2014**Stand 01.07.2016****HMG-CoA-Reduktasehemmer****Gruppe: 1****Stufe 2****Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

orale, abgeteilte Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Atorvastatin	AVSN	27,9
Atorvastatin Calcium-Salze		
Fluvastatin	FVSN	53,9
Fluvastatin Natrium-Salze		
Lovastatin	LVSN	27,2
Pitavastatin	PTSN	zurzeit nicht besetzt
Pitavastatin Calcium-Salze		
Pravastatin	PVSN	27,1
Pravastatin Natrium-Salze		
Rosuvastatin	RVSN	12,5
Rosuvastatin Calcium-Salze		
Simvastatin	SVSN	29,8

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,2	30	11,52	11,36
0,2	50	11,94	11,66
0,2	100	13,02	12,42
0,3	30	11,80	11,57
0,3	50	12,42	11,98
0,3	84	13,49	12,73
0,3	98	13,96	13,07
0,3	100	14,04	13,11
0,4	20	11,69	11,47
0,4	30	12,08	11,75
0,4	50	12,89	12,30
0,4	100	15,03	13,82

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,7	20	12,20	11,83
0,7	28	12,73	12,21
0,7	30	12,89	12,30
0,7	42	13,72	12,90
0,7	49	14,22	13,26
0,7	50	14,28	13,30
0,7	98	17,87	15,82
0,7	100	18,03	15,91
0,8	30	13,14	12,51
0,8	100	19,03	16,61
1	30	13,69	12,88
1	50	15,70	14,27
1	100	21,00	17,98
1,1	20	12,89	12,30
1,1	30	13,93	13,05
1,1	50	16,16	14,60
1,1	100	21,99	18,69
1,3	28	14,22	13,26
1,3	30	14,48	13,42
1,3	42	16,02	14,52
1,3	49	16,95	15,15
1,3	50	17,08	15,26
1,3	98	23,69	19,88
1,3	100	23,97	20,08
1,4	20	13,40	12,67
1,4	30	14,73	13,63
1,4	50	17,53	15,57
1,4	100	24,95	20,77
1,5	30	15,01	13,80
1,5	50	17,99	15,90
1,5	100	25,94	21,46
1,6	30	15,28	13,97
1,6	100	26,93	22,15

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
2	30	16,31	14,71
2	50	20,31	17,52
2	100	30,87	24,89
2,2	30	16,85	15,09
2,2	50	21,23	18,16
2,2	100	32,82	26,28
2,7	30	18,17	16,02
2,7	50	23,53	19,77
2,7	98	37,14	29,30
2,7	100	37,73	29,71
2,9	30	18,69	16,37
2,9	50	24,45	20,41
2,9	100	39,69	31,07
3,2	30	19,48	16,93

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11284584	SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ...	150	SUS	Infectopharm	+	53,33	75,49	--

SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ml Suspension z.Einn.

150 ml INFEC

P 11 284 584 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Messlöffel (5 ml Saft) enthält:**

-  Simvastatin 40 mg (Wirkstoff)
-  Methyl-4-hydroxybenzoat 9 mg (Hilfsstoff)
-  Ethyl-4-hydroxybenzoat 2 mg (Hilfsstoff)
-  Propyl-4-hydroxybenzoat 0,8 mg (Hilfsstoff)
-  Propylenglycol (Hilfsstoff)
-  Aluminium-Magnesium-silicat (Hilfsstoff)
-  Carmellose natrium (Hilfsstoff)
-  Simecon-Emulsion 30% (Hilfsstoff)
-  Citronensäure monohydrat (Hilfsstoff)
-  Dinatriumhydrogenphosphat (Hilfsstoff)
-  Natriumdodecylsulfat (Hilfsstoff)
-  Acesulfam kalium (Hilfsstoff)
-  Butylhydroxyanisol (Hilfsstoff)
-  Limetten-Aroma (Hilfsstoff)
-  entspricht: Isopropanol
-  Wasser, gereinigtes (Hilfsstoff)

SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ml Suspension z.Einn.

150 ml INFEC

P 11 284 584 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbietersnummer	13590
Name	Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	INFEC
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Infectopharm

Bereich	Hauptadresse
Straße	Von-Humboldt-Str. 1
Ort	64646 Heppenheim
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 62 52/ 95 70 00
Telefax	0 62 52/ 95 88 44
E-Mail	kontakt@infectopharm.com
Internet	www.infectopharm.com

Bereich	Auftragsannahme
Telefon	0 62 52/ 95 84 40
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	verkauf@infectopharm.com

Bereich	Distribution Angebot und Preise für Kliniken
Telefon	0 62 52/ 95 76 00
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	angebote@infectopharm.com

Bereich	Retouren
Telefon	0 62 52/ 95 84 40
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	verkauf@infectopharm.com

Bereich	Kunden-Service Hotline
Telefon	08 00/ 1 13 64 64

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen

Simvastatin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 8 mg Simvastatin (40 mg/5 ml)

Sonstige Bestandteile: 1 ml enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) 1,8 mg, Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) 0,4 mg und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) 0,16 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Eine weiße bis cremefarbene Suspension mit Limonengeschmack und -geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend sind.

Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und anderer kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Dosierungsbereich beträgt 5-80 mg/Tag (0,625-10 ml) zum Einnehmen als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg/Tag (10 ml) als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-(10-ml-)Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihre Behandlungsziele bei niedrigeren Dosen nicht erreichen und wenn der Nutzen die möglichen Risiken voraussichtlich übertrifft (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die vorliegende Darreichungsform sollte nicht für Dosen von 20 mg oder weniger angewendet werden. Für Dosen von 20 mg oder weniger sollte die Darreichungsform 20 mg/5 ml angewendet werden.

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden, die während der Behandlung mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10-20 mg/Tag (1,25-2,5 ml) als Einzeldosis am Abend. Bei Patienten, die eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C; mehr als 45 %) benötigen, kann die Behandlung mit 20-40 mg/Tag (2,5-5 ml) als Einzeldosis am Abend eingeleitet werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Auf der Grundlage der Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Dosierung von Simvastatin 40 mg/Tag (5 ml) am Abend. SimvaLiquid GeriaSan sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z. B. LDL-Apherese) verabreicht werden oder falls solche Behandlungen nicht verfügbar sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Die übliche Dosis von SimvaLiquid GeriaSan beträgt bei Patienten mit hohem Risiko für koronare Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) 20 bis 40 mg/Tag (2,5-5 ml) als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und Bewegung begonnen werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Begleittherapie

SimvaLiquid GeriaSan ist sowohl alleine wirksam als auch in Kombination mit Gallensäure-Komplexbildner. Die Verabreichung sollte entweder mehr als 2 Stunden vor oder mehr als 4 Stunden nach Gabe eines Gallensäure-Komplexbildners durchgeführt werden.

Bei Patienten, die SimvaLiquid GeriaSan begleitend zu anderen Fibraten als Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, sollte die Dosis von SimvaLiquid GeriaSan 10 mg/Tag (2,5 ml) nicht überschreiten. Bei Patienten, denen Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem begleitend zu SimvaLiquid GeriaSan verabreicht wird, sollte die Dosis von SimvaLiquid GeriaSan 20 mg/Tag (5 ml) nicht überschreiten. (Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.)

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz sollten keine Dosisänderungen notwendig sein.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <30 ml/min) sollten Dosierungen über 10 mg/Tag (1,25 ml) sorgfältig erwogen und – falls als notwendig erachtet – vorsichtig umgesetzt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche (Jungen im Tanner-Stadium II und höher und Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche; im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche empfohlene Anfangsdosis 10 mg (1,25 ml) einmal täglich am Abend. Kinder und Jugendliche sollten vor Einleitung der Simvastatinbehandlung auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden. Diese Diät sollte während der Simvastatinbehandlung fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosierungsbereich beträgt 10-40 mg/Tag (1,25 ml bis 5 ml); die empfohlene Maximaldosis beträgt 40 mg/Tag (5 ml). Die Dosen sollten gemäß dem empfohlenen Behandlungsziel individualisiert werden; siehe dazu auch die Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Anpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Simvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Begleitende Verabreichung starker CYP3A4-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmer [wie Nelfinavir], Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Begleitende Verabreichung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Simvastatin, wie andere Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, verursacht gelegentlich Myopathie, die sich als Muskelschmerz, Druckschmerz oder Schwäche zeigt, mit Kreatinkinase-Werten über dem Zehnfachen des oberen Normalwertes (ULN). Myopathie erfolgt manchmal in Form von Rhabdomyolyse, mit oder ohne akutes Nierenversagen infolge von Myoglobinurie; sehr selten sind Todesfälle aufgetreten. Das Risiko für Myopathie wird durch hohe Werte von Wirkstoffen mit hemmender Wirkung gegen HMG-CoA-Reduktase im Blutplasma erhöht.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist das Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien, die 41.413 Patienten enthält, die mit Simvastatin behandelt wurden, waren 24.747 (ungefähr 60 %) in Studien mit einer medianen Nachkontrollzeit von mindestens 4 Jahren aufgenommen; die Inzidenz der Myopathie betrug ungefähr 0,03 %, 0,08 % bzw. 0,61 % bei 20, 40 beziehungsweise 80 mg/Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige Arzneimittel mit Wechselwirkungen wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie, in der Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelt wurden (mittlere Nachkontrollzeit 6,7 Jahre), betrug die Inzidenz für Myopathie ungefähr 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % für Patienten mit 20 mg/Tag.

Ungefähr die Hälfte der Fälle mit Myopathie trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz der Myopathie während jedes folgenden Behandlungsjahres betrug ungefähr 0,1 %. (Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.).

Das Risiko für Myopathie ist größer bei Patienten unter Simvastatin 80 mg im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-C-senkender Wirksamkeit. Daher sollte die 80-mg-(20-ml-)Dosis Simvastatin nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen angewendet werden, die ihre Behandlungsziele bei niedrigeren Dosen nicht erreichten und wenn der Nutzen die möglichen Risiken voraussichtlich übertrifft. Bei Patienten, die Simvastatin 80 mg (20 ml) einnehmen und für die ein interagierender Wirkstoff benötigt wird, sollte eine niedrigere Dosis von Simvastatin oder ein alternatives Statin-basiertes Regime mit geringerem Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen angewendet werden (siehe nachstehend *Maßnahmen zur Verringerung des Risikos der Myopathie, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wird* und Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Kreatinkinase-Messung

Kreatinkinase (CK) sollte weder nach anstrengender Bewegung gemessen werden noch beim Vorhandensein einer plausiblen alternativen Ursache für CK-Erhöhung, da dies die Interpretation der Werte erschwert. Wenn die CK-Werte zu Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollten die Werte innerhalb der folgenden 5 bis 7 Tage erneut gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor der Behandlung

Alle Patienten, bei denen Therapie mit Simvastatin eingeleitet wird oder deren Simvastatindosis erhöht wird, müssen auf das Risiko für Myopathie hingewiesen werden. Sie müssen darüber informiert werden, dass sie alle ungeklärten Muskelschmerzen, Druckschmerzen und Schwächen berichten.

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Referenzausgangswert festzulegen, sollte bei folgenden Sachverhalten vor Beginn einer Behandlung ein CK-Wert gemessen werden:

- Ältere (im Alter von ≥ 65 Jahren)
- Frauen
- Nierenfunktionsstörung
- Nicht eingestellte Schilddrüsenunterfunktion
- Persönliche oder familiäre Vorgeschichte erblicher Muskelerkrankungen
- Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch.

Bei solchen Sachverhalten sollte das Behandlungsrisiko gegen den möglichen Nutzen abgewogen werden. Darüber hinaus wird klinische Überwachung empfohlen. Wenn ein Patient zuvor unter Fibrat- oder Statinbehandlung an einer Muskelerkrankung litt, sollte die Behandlung mit einem anderen Arzneimittel aus dieser Gruppe nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Wenn die CK-Werte zu Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Während der Behandlung

Wenn unter Behandlung mit einem Statin Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte des Patienten gemessen werden. Wenn diese Werte deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$) und keine anstrengende Bewegung stattfand, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Wenn die Muskelsymptome schwerwiegend sind und jeden Tag Beschwerden verursachen, sogar dann wenn die CK-Werte $< 5 \times \text{ULN}$ sind, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Wenn aus einem anderen Grund Myopathie vermutet wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei Rückgang der Symptome und wenn CK auf Normalwerte zurückgeht, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Statin oder mit einem alternativen Statin mit der niedrigsten Dosis und mit strenger Überwachung erwogen werden.

Bei Patienten, die auf die 80-mg-Dosis titriert wurden, wurde eine höhere Myopathierate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Regelmäßige CK-Messungen werden empfohlen, da sie vielleicht nützlich zur Erkennung von subklinischen Fällen von Myopathie sind. Allerdings gibt es keine Gewissheit, dass eine solche Überwachung Myopathie verhindern wird. Die Therapie mit Simvastatin sollte ein paar Tage vor planbaren größeren Operationen und wenn eine größere medizinische oder chirurgische Behandlung hinzukommt vorübergehend abgesetzt werden.

Maßnahmen zur Verringerung des Risikos der Myopathie, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wird (siehe auch Abschnitt 4.5)

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist beträchtlich erhöht, wenn Simvastatin sowohl begleitend zu starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer [wie Nelfinavir] und Nefazodon) als auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Diese Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist durch die begleitende Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Dosen von Simvastatin ebenfalls erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die begleitende Verabreichung von Fusidinsäure zusammen mit Statinen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Infolgedessen darf hinsichtlich CYP3A4-Hemmern Simvastatin nicht zusammen mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmern (wie Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Wenn die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidlich ist, muss die Therapie mit Simvastatin solange ausgesetzt werden.

Darüber hinaus ist bei der Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, schwächeren CYP3A4-Hemmern (Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem) Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Die begleitende Einnahme von Grapefruitsaft mit Simvastatin sollte vermieden werden.

Simvastatin darf nicht zusammen mit Gemfibrozil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Risikos von Myopathie und Rhabdomyolyse sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit anderen Fibraten – außer Fenofibrat – einnehmen. (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.5.) Vorsicht ist geboten, wenn Fenofibrat mit Simvastatin verschrieben wird, da jeder Wirkstoff alleine Myopathie verursachen kann.

Die Anwendung von Simvastatin in Dosen höher als 20 mg täglich sollte in Kombination mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Patienten können ein erhöhtes Risiko für Myopathie aufweisen, wenn sie andere Arzneimittel mit der Kennzeichnung einer mäßig-hemmenden Wirkung auf CYP3A4 begleitend zu Simvastatin – besonders höhere Simvastatindosen – einnehmen.

Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) in Zusammenhang gebracht, die bei alleiniger Verabreichung jeweils Myopathie verursachen können.

Ärzte, die die Kombinationstherapie von Simvastatin mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, in Erwägung ziehen, sollten mögliche Nutzen und Risiken sorgfältig abwägen. Sie sollten die Patienten sorgfältig auf alle Zeichen und Symptome von Muskelschmerz, Druckschmerz oder Schwäche überwachen, besonders während der ersten Monate der Therapie und wenn die Dosis eines der Arzneimittel erhöht wird.

In einer Zwischenanalyse einer laufenden klinischen Ergebnisstudie identifizierte ein unabhängiges Komitee zur Überwachung der Sicherheit eine höher als erwartete Inzidenz für Myopathie bei chinesischen Patienten, die Simvastatin 40 mg und Nikotinsäure 2000 mg/Laropiprant 40 mg einnahmen. Deswegen ist bei der Behandlung von chinesischen Patienten Vorsicht geboten, wenn sie mit Simvastatin (besonders Dosen von 40 mg oder höher) und gleichzeitiger Verabreichung von lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, behandelt werden. Weil das Myopathierisiko unter Behandlung mit Statinen dosisabhängig ist, wird die Anwendung von Simvastatin 80 mg zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, bei chinesischen Patienten nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob ein erhöhtes Myopathierisiko bei anderen asiatischen Patienten besteht, die mit Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, behandelt werden.

Falls sich die Kombination als notwendig erweist, sollten Patienten unter Fusidinsäure und Simvastatin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden.

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien traten bei einigen Erwachsenen, die Simvastatin erhielten, anhaltende Erhöhungen (bis $> 3 \times$ ULN) der Serumtransaminasen auf.

Wenn bei diesen Patienten die Simvastatinbehandlung unterbrochen oder abgesetzt wurde, fielen die Konzentrationen für die Transaminasen üblicherweise langsam auf die Werte vor der Behandlung.

Es wird empfohlen, vor und nach Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Patienten, die auf die 80-mg-Dosis titriert sind, sollten zusätzlich untersucht werden, und zwar vor der Titrierung, 3 Monate nach Titrierung auf die 80-mg-Dosis und während des ersten Behandlungsjahres regelmäßig (z. B. halbjährlich) danach. Besondere Beachtung sollte Patienten geschenkt werden, die erhöhte Serumtransaminasenwerte entwickeln. Bei diesen Patienten sollten Messungen umgehend wiederholt werden sowie öfter durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenwerte Progression belegen – besonders wenn sie auf $3 \times$ ULN ansteigen und fortbestehen – sollte Simvastatin abgesetzt werden. Es ist zu beachten, dass ALT aus Muskeln austreten kann, daher kann ein Anstieg von ALT zusammen mit CK auf Myopathie hinweisen (siehe *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Das Arzneimittel sollte bei Patienten, die erhebliche Mengen von Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei anderen lipidsenkenden Wirkstoffen wurden nach Therapie mit Simvastatin mäßige ($< 3 \times$ ULN) Erhöhungen der Serumtransaminasen berichtet. Diese Änderungen traten bald nach Einleitung der Simvastatintherapie auf, waren oft vorübergehend, wurden durch keinerlei Symptome begleitet und die Unterbrechung der Behandlung war nicht erforderlich.

Diabetes mellitus

Es bestehen Hinweise, dass alle Statine den Blutzucker erhöhen und bei einigen Patienten, die für künftigen Diabetes hoch gefährdet sind, einen Hyperglykämiewert erzeugen können, bei dem Diabetesversorgung durch medizinisches Fachpersonal angebracht ist. Gegenüber diesem Risiko überwiegt jedoch die Senkung des Gefäßrisikos bei Gabe von Statinen und sollte daher kein Grund für die Beendigung der Statinbehandlung sein. Gefährdete Patienten (Nüchternblutglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß nationalen Richtlinien überwacht werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurde in Ausnahmefällen bei einigen Statinen von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, besonders bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Die gezeigten Merkmale können Dyspnoe, nicht-produktiven Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) beinhalten. Wenn bei einem Patienten Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung besteht, sollte die Statintherapie abgesetzt werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei männlichen Jugendlichen mit Tanner-Stadium II und höher und bei Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche bewertet. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das ähnlich demjenigen der mit Placebo behandelten Patienten war. Dosen von mehr als 40 mg wurden in dieser Population nicht untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie gab es weder bei männlichen noch bei weiblichen Jugendlichen eine nachweisbare Wirkung auf das Wachstum oder die sexuelle Reifung, noch auf die Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus bei Mädchen. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1.) Jugendliche Frauen unter Simvastatintherapie sollten zu geeigneten Methoden der Empfängnisverhütung beraten werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Bei Patienten im Alter unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit für Behandlungsdauern von mehr als 48 Wochen nicht untersucht. Die Langzeitwirkungen auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung sind unbekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten im Alter unter 10 Jahren noch bei Kindern vor der Pubertät noch bei Mädchen vor der Menarche untersucht.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216). Diese sonstigen Bestandteile können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei alleiniger Gabe Myopathie verursachen können

Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, ist während begleitender Verabreichung von Fibraten erhöht. Darüber hinaus besteht eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Gemfibrozil, die zu erhöhten Blutplasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe nachstehend *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* und Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei begleitender Verabreichung von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keinen

Nachweis, dass das Myopathierisiko die Summe der Einzelrisiken jedes Wirkstoffes überschreitet. Für andere Fibrate liegen keine geeigneten Daten zur Pharmakovigilanz und Pharmakokinetik vor. Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Verschreibungsempfehlungen für interagierende Wirkstoffe sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst (weitere Einzelheiten sind im Text aufgeführt; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen mit erhöhtem Risiko von Myopathie/Rhabdomyolyse	
Interagierende Wirkstoffe	Verschreibungsempfehlungen
<i>Starke CYP3A4-Hemmer:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Hemmer (z. B. Nelfinavir) Nefazodon Ciclosporin Danazo Gemfibrozil	Darf nicht zusammen mit Simvastatin angewendet werden
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine tägliche Dosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltazem	Eine tägliche Dosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Fusidinsäure	Patienten müssen streng überwacht werden. Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden.
Grapefruitsaft	Die begleitende Einnahme von Grapefruitsaft mit Simvastatin sollte vermieden werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen mit Hemmern von CYP3A4

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Unter Simvastatintherapie erhöhen starke Hemmer von Cytochrom P450 3A4 das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse durch Erhöhung der Konzentration von Wirkstoffen mit hemmender Wirkung gegen HMG-CoA-Reduktase im Blutplasma. Solche Hemmer umfassen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer (wie Nelfinavir) und Nefazodon. Die begleitende Verabreichung von Itraconazol führte zu einer mehr als 10fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure (dem aktiven Betahydroxysäure-Metaboliten). Telithromycin verursachte eine 11fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure.

Sowohl die Kombination mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmern (wie Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon als auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol dürfen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidlich ist, muss die Therapie mit Simvastatin solange ausgesetzt werden. Bei der Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, schwächeren CYP3A4-Hemmern (Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol

Es wurden seltene Fälle von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit begleitender Verabreichung von Simvastatin zusammen mit Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Das Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Ciclosporin besonders zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht; daher darf Ciclosporin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Ciclosporin erhalten. Zwar ist der Wirkmechanismus nicht vollständig verstanden, doch für Ciclosporin wurde gezeigt, dass es die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer vergrößert. Die Vergrößerung der AUC für Simvastatin geht vermutlich teilweise auf die Hemmung von CYP3A4 zurück.

Danazol

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Danazol zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht; daher darf Danazol nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil vergrößert die AUC von Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise durch Hemmung des Pfades der Glukuronidierung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Gemfibrozil darf nicht begleitend verabreicht werden.

Amiodaron

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Amiodaron zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die Simvastatin 80 mg und Amiodaron erhielten, Myopathie berichtet. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Amiodaron erhalten.

Kalziumkanalblocker

▪ *Verapamil*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Verapamil zusammen mit Simvastatin 40 mg oder 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die begleitende Verabreichung zusammen mit Verapamil zu einer 2,3fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich teilweise aufgrund der Hemmung von CYP3A4. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Verapamil erhalten.

▪ *Diltiazem*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Diltiazem zusammen mit Simvastatin 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko für Myopathie war bei Patienten, die Simvastatin 40 mg einnahmen, bei begleitender Verabreichung von Diltiazem nicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie verursachte die begleitende Verabreichung von Diltiazem eine 2,7fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich aufgrund der Hemmung von CYP3A4.

Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Diltiazem erhalten.

▪ *Amlodipin*

Patienten unter begleitender Behandlung von Amlodipin zusammen mit Simvastatin weisen ein erhöhtes Risiko für Myopathie auf. In einer pharmakokinetischen Studie verursachte die begleitende Verabreichung von Amlodipin eine 1,6fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Amlodipin erhalten.

Mittelstarke Hemmer von CYP3A4

Patienten können ein erhöhtes Risiko für Myopathie aufweisen, wenn sie andere Arzneimittel mit der Kennzeichnung einer mäßig-hemmenden Wirkung auf CYP3A4 begleitend zu Simvastatin – besonders höhere Simvastatindosen – einnehmen.

Niacin (Nikotinsäure)

Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) in Zusammenhang gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die begleitende Verabreichung einer Einzeldosis Nikotinsäure Retard (Freisetzung mit abnehmender Geschwindigkeit) 2 g zusammen mit Simvastatin 20 mg zu einer mäßigen Zunahme der AUC von Simvastatin und Simvastatinsäure sowie der C_{max} der Simvastatinsäurekonzentrationen im Blutplasma.

Fusidinsäure

Das Risiko für Myopathie kann durch die begleitende Verabreichung von Fusidinsäure zusammen mit Statinen, einschließlich Simvastatin, erhöht sein. Vereinzelt wurden bei Gabe von Simvastatin Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden. Wenn es sich als notwendig erweist, sollten Patienten unter Behandlung mit Fusidinsäure und Simvastatin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Die gleichzeitige Einnahme großer Mengen (mehr als 1 Liter täglich) von Grapefruitsaft und Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und von Simvastatin am Abend führte ebenfalls zu einer Erhöhung (1,9fach). Die Einnahme von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Simvastatin sollte daher vermieden werden.

Colchicin

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz gab es bei begleitender Verabreichung von Colchicin und Simvastatin Berichte von Myopathie und Rhabdomyolyse. Bei Patienten, die diese Kombination einnehmen, ist strenge klinische Überwachung geboten.

Rifampicin

Da Rifampicin ein starker Induktor von CYP3A4 ist, kann bei Patienten unter Langzeittherapie mit Rifampicin (z. B. Tuberkulosebehandlung) die Wirksamkeit von Simvastatin verloren gehen. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden war bei begleitender Verabreichung von Rifampicin die Fläche unter der Blutplasma-Konzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure um 93 % verkleinert.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Simvastatin übt keine hemmende Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird nicht erwartet, dass Simvastatin die Blutplasmakonzentrationen von Substanzen beeinflusst, die mittels Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden.

Antikoagulanzen zum Einnehmen

In zwei klinischen Studien – eine an gesunden Probanden und die andere an Hypercholesterinämiepatienten – verstärkte Simvastatin 20-40 mg/Tag die Wirkung von Cumarin-Antikoagulanzen geringfügig: der Blutgerinnungswert (angegeben als Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit oder International Normalized Ratio, INR) stieg von einem Ausgangswert von 1,7 auf 1,8 in der Studie mit gesunden Probanden und von 2,6 auf 3,4 in der Studie mit Patienten. Es wurden sehr selten Fälle von erhöhtem INR berichtet. Bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzen einnehmen, sollte die Prothrombinzeit vor Beginn der Simvastatinbehandlung und häufig genug in der Frühzeit der Therapie bestimmt werden, **um sicherzustellen, dass keine bedeutende Änderung der Prothrombinzeit auftritt. Sobald eine gleichbleibende Prothrombinzeit belegt wurde, können die Prothrombinzeiten in Zeitabständen überwacht werden, die üblicherweise für Patienten unter Cumarin-Antikoagulanzen empfohlen werden.** Wenn die Simvastatindosis verändert oder abgesetzt wird, sollte das gleiche Verfahren wiederholt werden. Es wurde kein Zusammenhang der **Simvastatintherapie mit Blutungen oder mit Änderungen der Prothrombinzeit bei Patienten**, die keine Antikoagulanzen einnehmen, berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

SimvaLiquid GeriaSan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisko haben. SimvaLiquid GeriaSan darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit SimvaLiquid GeriaSan muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3.).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen darf SimvaLiquid GeriaSan von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In maximal tolerierten Dosen zeigten sich in der Ratte und im Kaninchen, keine Effekte auf die Fertilität durch Simvastatin (siehe Abschnitt 5.3).

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

SimvaLiquid GeriaSan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sollte mit Hinblick auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beachtet werden, dass nach dem Inverkehrbringen in seltenen Fällen Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten folgender Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Inverkehrbringen berichtet wurden, werden auf der Grundlage ihrer Inzidenzraten eingeteilt, die in großen, Placebo-kontrollierten, klinischen Langzeitstudien – einschließlich HPS (Heart Protection Study, Studie zum Schutz des Herzens) mit 20.536 Patienten und 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, Skandinavische Studie zum Überleben unter Simvastatinbehandlung) mit 4.444 Patienten – auftraten (siehe Abschnitt 5.1). Für HPS wurden nur schwere Nebenwirkungen sowie Myalgie und Erhöhungen der Werte von Serumtransaminasen und Kreatinkinase dokumentiert. Für 4S wurden alle nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen dokumentiert. Diese Nebenwirkungen werden als „selten“ eingestuft, wenn die Inzidenzraten von Simvastatin in diesen Studien geringer als oder ähnlich wie die Inzidenzraten unter Placebo waren und ähnliche, in begründetem ursächlichen Zusammenhang stehende, spontan berichtete Ereignisse aufwiesen.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1), die 20.536 Patienten umfasste, die mit Simvastatin 40 mg/Tag (n = 10.269) oder Placebo (n = 10.267) behandelt wurden, waren die Sicherheitsprofile zwischen den mit Simvastatin behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten über den Durchschnitt der 5 Jahre der Studie vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund der Nebenwirkungen waren vergleichbar (4,8 % bei den mit Simvastatin behandelten Patienten im Vergleich zu 5,1 % bei den mit Placebo behandelten Patienten). Die Inzidenz der Myopathie betrug weniger als 0,1 % bei den mit Simvastatin 40 mg behandelten Patienten. Erhöhte Werte für Transaminasen (> 3 x ULN, durch Wiederholungsuntersuchungen bestätigt) traten bei 0,21 % (n = 21) der mit Simvastatin behandelten Patienten auf im Vergleich zu 0,09 % (n = 9) der mit Placebo behandelten Patienten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten: Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerz, Parästhesie, Schwindel, periphere Neuropathie

Sehr selten: Erinnerungsvermögen eingeschränkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Selten: Verstopfung, Bauchschmerz, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:
Selten: Hepatitis/Gelbsucht
Sehr selten: Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:
Selten: Myopathie* (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe
*In einer klinischen Studie trat Myopathie häufig bei den mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelten Patienten auf im Vergleich zu den mit 20 mg/Tag behandelten Patienten (1,0 % gegenüber 0,02 %) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nicht bekannt: Tendinopathie, manchmal kompliziert durch Riss

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Nicht bekannt: Erektionsstörung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Selten: Asthenie
Es gab seltene Berichte über eine scheinbare Überempfindlichkeit, die einige der folgenden Beschwerden beinhaltete: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgie rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, ESR erhöht, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Hitzegefühl, Dyspnoe und Unwohlsein.

Untersuchungen:
Selten: Erhöhte Serumtransaminasewerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, γ -Glutamyltranspeptidase) (siehe Abschnitt 4.4 *Wirkungen auf die Leber*), erhöhter Wert der alkalischen Phosphatase; erhöhte Serumwerte der Kreatinkinase (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einigen Statinen wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet:

- **Schlafstörungen, einschließlich Alpträume**
- **Gedächtnisverlust**
- **sexuelle Funktionsstörung**
- **Diabetes mellitus: Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Risikofaktoren ab (Nüchternblutzucker \geq 5,6 mmol/l, BMI $>$ 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Vorgeschichte von Hypertonie).**

Kinder und Jugendliche (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

In einer 48-wöchigen Studie mit Kindern und Jugendlichen (Jungen im Tanner-Stadium II und höher und Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche) im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n=175) war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Allgemeinen ähnlich zu dem Profil der mit Placebo behandelten Gruppe. Die Langzeitwirkungen auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung sind unbekannt. Es liegen zurzeit keine ausreichenden Daten nach einem Jahr der Behandlung vor. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.)

4.9 Überdosierung

Bisher wurden einige Fälle von Überdosierung berichtet; die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich ohne Folgeschäden. Es gibt keine spezifische Behandlung im Fall der Überdosierung. In diesem Fall sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
ATC-Code: C10A A01

Nach oraler Einnahme, wird Simvastatin - ein inaktives Lakton - in der Leber zu der entsprechenden aktiven Betahydroxysäure-Form hydrolysiert, die eine starke Wirkung bei der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase) ausübt. Dieses Enzym katalysiert die Konversion von HMG-CoA zu Mevalonat, ein früher und geschwindigkeitsbegrenzender Schritt in der Biosynthese von Cholesterin. Für Simvastatin wurde gezeigt, dass es sowohl normale als auch erhöhte LDL-Cholesterin(LDL-C)-Konzentrationen reduziert. LDL wird aus VLDL (Lipoprotein sehr geringer Dichte) gebildet und vorwiegend durch den hochaffinen LDL-Rezeptor abgebaut. Der Mechanismus der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin kann sowohl die Verringerung der VLDL-Cholesterin(VLDL-C)-Konzentration als auch die Induktion des LDL-Rezeptors beinhalten, was zu verringerter Produktion und erhöhtem Abbau des LDL-C führt. Während der Behandlung mit Simvastatin fällt die Konzentration von Apolipoprotein B ebenfalls deutlich. Darüber hinaus findet durch Simvastatin eine mäßige Erhöhung von HDL-C (HDL: Lipoproteine hoher Dichte) und Verringerung von TG statt. Als Ergebnis dieser **Änderungen sind das Verhältnis von Gesamt-C zu HDL-C und das Verhältnis von LDL-C zu HDL-C verkleinert.**

Starke Gefährdung für koronare Herzerkrankung (KHK) oder bestehende koronare Herzerkrankung

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Wirkungen der Therapie mit Simvastatin bei 20.536 Patienten (im Alter von 40 bis 80 Jahren) mit und ohne Hyperlipidämie sowie mit koronarer Herzerkrankung, anderer arterieller Verschlusskrankheit oder Diabetes mellitus bewertet. In dieser Studie wurden über eine durchschnittliche Dauer von 5 Jahren 10.269 Patienten mit Simvastatin 40 mg/Tag und 10.267 Patienten mit Placebo behandelt. Zu Studienbeginn wiesen 6.793 Patienten (33 %) LDL-C-Werte unter 116 mg/dl auf; 5.063 Patienten (25 %) wiesen Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl auf und 8.680 Patienten (42 %) wiesen Werte von mehr als 135 mg/dl auf.

Die Behandlung mit Simvastatin 40 mg/Tag reduzierte im Vergleich mit Placebo das Risiko der Mortalität aus jedem Grund signifikant (1328 [12,9 %] für Simvastatin-behandelte Patienten gegenüber 1507 [14,7 %] für Patienten unter Placebo; $p = 0,0003$). Dies war auf eine Senkung der Herzodrate von 18 % zurückzuführen (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolute Risikoreduktion von 1,2 %). Die Senkung der nicht-gefäßbedingten Todesfälle erreichte nicht die statistische Signifikanz. Simvastatin verminderte auch das Risiko schwerwiegender Koronareignisse (ein kombinierter Endpunkt, der nicht-tödlichen Myokardinfarkt [MI] oder Todesfall aufgrund KHK beinhaltet) um 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin reduzierte die Notwendigkeit für Eingriffe wegen koronaren

Revaskularisierungen (einschließlich Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane transluminale Koronarangioplastie) um 30 % ($p < 0,0001$) und für Eingriffe wegen peripheren oder anderen nicht-koronaren Revaskularisierungen um 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin reduzierte das Risiko für Schlaganfall um 25 % ($p < 0,0001$) und zwar aufgrund einer Senkung der ischämischen Schlaganfällen um 30 % ($p < 0,0001$). Darüber hinaus reduzierte Simvastatin in der Untergruppe der Patienten mit Diabetes das Risiko für die Entstehung makrovaskulärer Komplikationen, einschließlich der Eingriffe wegen peripheren Revaskularisierungen (Operation oder Angioplastie), Amputationen der unteren Extremitäten oder offenen Beinen um 21 % ($p = 0,0293$). Die proportionale Senkung der Ereignisrate war in jeder Untergruppe der untersuchten Patienten ähnlich, einschließlich jener ohne Koronarerkrankung aber mit zerebrovaskulärer oder peripherer Arterienerkrankung; dies betraf Männer und Frauen, jene im Alter unter oder über 70 Jahren bei Aufnahme in die Studie, Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Hypertonie und besonders jene mit LDL-Cholesterin bei Einschluss unter 3,0 mmol/l.

In der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) wurde die Auswirkung der Therapie mit Simvastatin auf die Gesamt-Mortalität bei 4.444 Patienten mit KHK und Gesamtcholesterin zu Studienbeginn von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) bewertet. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden die Patienten mit Angina oder vorangegangenem Myokardinfarkt (MI) mit Diät, Regelversorgung und entweder Simvastatin 20-40 mg/Tag ($n = 2.221$) oder Placebo ($n = 2.223$) über eine mediane Dauer von 5,4 Jahren behandelt. Simvastatin reduzierte das Sterberisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion von 3,3 %). Das Sterberisiko aufgrund KHK war um 42 % reduziert (absolute Risikoreduktion von 3,5 %). Simvastatin verminderte auch das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigte und stumme nicht tödliche MI) zu erleiden um 34 %. Darüber hinaus reduzierte Simvastatin signifikant das Risiko tödlicher plus nicht tödlicher zerebrovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken) um 28 %. Bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) beurteilte die Wirkung der Behandlung mit Simvastatin 80 mg gegenüber 20 mg (mediane Nachkontrollzeit 6,7 Jahre) auf schwerwiegende vaskuläre Ereignisse (definiert als tödliche KHK, nicht-tödlichen MI, Eingriffe zur koronaren Revaskularisation, nicht-tödlicher oder tödlicher Schlaganfall oder Eingriffe zur peripheren Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt. Es gab zwischen den 2 Gruppen keinen signifikanten Unterschied bei der Inzidenz von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen; Simvastatin 20 mg ($n = 1553$; 25,7 %) vs. Simvastatin 80 mg ($n = 1477$; 24,5 %); RR 0,94, 95%-KI: 0,88 bis 1,01. Im Verlauf der Studie betrug der absolute Unterschied für LDL-C zwischen den beiden Gruppen $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Die Sicherheitsprofile waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich, ausgenommen dass die Inzidenz für Myopathie bei Patienten unter Simvastatin 80 mg ungefähr 1,0 % betrug im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten unter 20 mg. Ungefähr die Hälfte der Fälle mit Myopathie trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz der Myopathie während jedes folgenden Behandlungsjahres betrug ungefähr 0,1 %.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

In Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin 10, 20, 40 und 80 mg täglich bei Patienten mit Hypercholesterinämie verglichen, betrug die mittleren Senkungen von LDL-C 30, 38, 41 beziehungsweise 47 %. In Studien an Patienten mit kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie unter Simvastatin 40 mg und 80 mg betrug die medianen Senkungen der Triglyzeride 28 beziehungsweise 33 % (Placebo: 2 %) und die mittleren Erhöhungen der HDL-C betrug 13 beziehungsweise 16 % (Placebo: 3%).

Klinische Studien an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 175 Patienten (99 Jungen mit Tanner-Stadium II und höher und 76 Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche)

im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie für 24 Wochen zufällig zu Simvastatin oder Placebo zugewiesen (Basisstudie). Der Einschluss in die Studie erforderte einen Ausgangswert für LDL-C zwischen 160 und 400 mg/dl und mindestens ein Elternteil mit einem LDL-C-Wert von mehr als 189 mg/dl. Die Dosierung von Simvastatin (einmal täglich am Abend) betrug 10 mg für die ersten 8 Wochen, 20 mg für die zweiten 8 Wochen und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Erweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt und erhielten Simvastatin 40 mg oder Placebo.

Simvastatin senkte signifikant die Blutplasmawerte von LDL-C, TG und Apo B. Die Ergebnisse aus der Erweiterung nach 48 Wochen waren vergleichbar zu denen in der Basisstudie. Nach 24 Wochen Behandlungsdauer betrug der mittlere erreichte LDL-C-Wert 124,9 mg/dl (Wertebereich: 64,0-289,0 mg/dl) in der Gruppe mit Simvastatin 40 mg im Vergleich zu 207,8 mg/dl (Wertebereich: 128,0-334,0 mg/dl) in der Placebogruppe.

Nach 24 Wochen Behandlung mit Simvastatin (mit zunehmender Dosierung von 10, 20 und bis 40 mg täglich in 8-wöchigen Intervallen), senkte Simvastatin den mittleren LDL-C-Wert um 36,8 % (Placebo: 1,1 % Erhöhung vom Ausgangswert), Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %) und mediane TG-Werte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) und erhöhte die mittleren HDL-C-Werte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Der Langzeitnutzen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist nicht bekannt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 40 mg täglich wurde bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Die Langzeit-Wirksamkeit der Simvastatintherapie in der Kindheit zur Senkung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Simvastatin ist ein inaktives Laktone und wird *in vivo* rasch zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert, einem starken Hemmer der HMG-CoA-Reduktase. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt. Die Hydrolyserate im menschlichen Blutplasma ist dagegen sehr langsam.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Erwachsenen beurteilt. Es liegen keine Daten über pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen vor.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt (sofortigen Abbau) in der Leber. Diese hepatische Extraktion ist abhängig von der Leberdurchblutung. Die Leber ist der Hauptwirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure für den großen Blutkreislauf nach einer eingenommenen Simvastatindosis wurde mit weniger als 5 % der Dosis ermittelt. Die höchste Blutplasmakonzentration von aktiven Hemmern wird ungefähr 1-2 Stunden nach Verabreichung von Simvastatin erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigt die Resorption nicht. Die Pharmakokinetik von Einzel- und Mehrfachdosen von Simvastatin zeigte, dass nach Mehrfachdosen keine Anreicherung des Arzneimittels stattfand.

Verteilung

Die Proteinbindung von Simvastatin und seines aktiven Metaboliten beträgt mehr als 95 %.

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die Hauptmetaboliten von Simvastatin, die im menschlichen Blutplasma auftreten, sind die

Betahydroxysäure und vier zusätzliche aktive Metaboliten. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Simvastatin am Menschen wurden in 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden und 60 % im Stuhl. Die im Stuhl gefundene Menge entspricht sowohl resorbiertem Arzneimittel, das in der Galle ausgeschieden wird, als auch nicht resorbiertem Arzneimittel. Nach einer intravenösen Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit durchschnittlich 1,9 Stunden. Es wurden im Durchschnitt nur 0,3 % der intravenösen Dosis im Urin als Hemmer ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zur Kanzerogenität gibt es für den Patienten keine anderen Risiken als diejenigen, die aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. Bei den höchsten noch verträglichen Dosen sowohl bei Ratten (12,5 mg/kg zweimal am Tag) als auch Kaninchen erzeugte Simvastatin keine Missbildungen des Fetus und wirkte sich nicht auf die Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit oder neonatale Entwicklung aus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)
Propylenglycol (E1520)
Aluminium-Magnesium-Silicat
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E466)
Simeticon-Emulsion 30%
Citronensäure-Monohydrat (E330)
Dinatriumhydrogenphosphat (E339)
Natriumdodecylsulfat
Acesulfam-Kalium (E950)
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (BHA)
Limonen-Aroma [enthält 2-Propanol (Ph.Eur.)]
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach erstem Öffnen: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III)

Verschluss: mit HDPE, EPE-ausgekleideter, originalitäts- und kindergesicherter Verschluss

Dosiervorrichtung: 1,25 ml, 2,5 ml und 5 ml zweiendiger Polystyrol-Löffel

Packungsgröße: 150 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rosemont Pharmaceuticals Ltd.
Rosemont House
Yorkdale Industrial Park
Braithwaite Street
Leeds, West Yorkshire
LS11 9XE
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:
INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

83339.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. Nov. 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2017 (BAnz AT 21.04.2017 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage IX wird die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	HMG-CoA-Reduktasehemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
	Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
	Lovastatin	27,2
	Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3

	Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
	Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5
	Simvastatin	29,8
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen, Tabletten“	

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin



Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 12. April 2017
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030 – 275838105

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16. März 2017
hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 16. März 2017 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 3. Mai 2017
BAnz AT 03.05.2017 B2
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2017 (BAnz AT 21.04.2017 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage IX wird die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2																											
Wirkstoffgruppe:	HMG-CoA-Reduktasehemmer																											
Festbetragsgruppe Nr.:	1																											
Status:	verschreibungspflichtig																											
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoff</th><th>Vergleichsgröße</th></tr></thead><tbody><tr><td>Atorvastatin</td><td>27,9</td></tr><tr><td>Atorvastatin Calcium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Fluvastatin</td><td>53,9</td></tr><tr><td>Fluvastatin Natrium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Lovastatin</td><td>27,2</td></tr><tr><td>Pitavastatin</td><td>2,3</td></tr><tr><td>Pitavastatin Calcium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Pravastatin</td><td>27,1</td></tr><tr><td>Pravastatin Natrium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Rosuvastatin</td><td>12,5</td></tr><tr><td>Rosuvastatin Calcium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Simvastatin</td><td>29,8</td></tr></tbody></table>	Wirkstoff	Vergleichsgröße	Atorvastatin	27,9	Atorvastatin Calcium-Salze		Fluvastatin	53,9	Fluvastatin Natrium-Salze		Lovastatin	27,2	Pitavastatin	2,3	Pitavastatin Calcium-Salze		Pravastatin	27,1	Pravastatin Natrium-Salze		Rosuvastatin	12,5	Rosuvastatin Calcium-Salze		Simvastatin	29,8	
Wirkstoff	Vergleichsgröße																											
Atorvastatin	27,9																											
Atorvastatin Calcium-Salze																												
Fluvastatin	53,9																											
Fluvastatin Natrium-Salze																												
Lovastatin	27,2																											
Pitavastatin	2,3																											
Pitavastatin Calcium-Salze																												
Pravastatin	27,1																											
Pravastatin Natrium-Salze																												
Rosuvastatin	12,5																											
Rosuvastatin Calcium-Salze																												
Simvastatin	29,8																											
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen																											
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen, Tabletten“																											

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 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 Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 05.09.2016 B2).

(Siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(Siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 14. Dezember 2016 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(Siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH	30.09.2016
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	30.09.2016

2.2 Übersicht der Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH	Dr. Markus Rudolph Philipp Zöller
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H)	Dr. Hermann Kortland Rudolf Poß

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
InfectoPharm Hr: Dr. Rudolph	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
InfectoPharm Hr. Zöller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H Hr. Dr. Kortland	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H Hr. Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

1. Einwand:

Infectopharm

Therapeutische Notwendigkeit einer Simvastatin-Suspension

Als Arzneimittelhersteller, der *SimvaLiquid GeriaSan* 40 mg/5 ml vertreibt, beantragen wir, dass unsere neue Darreichungsform "Suspension zum Einnehmen" nicht mit den vorhandenen Darreichungsformen *Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten* und *Tabletten* in einer Stufe 2 zusammengefasst wird.

Stattdessen sollte die Gruppenbeschreibung "orale Darreichungsformen, verschreibungspflichtig" in "**abgeteilte** orale Darreichungsformen, verschreibungspflichtig" spezifiziert werden.

Bis zur Einführung von *SimvaLiquid GeriaSan* standen nur feste orale Darreichungsformen für den Wirkstoff Simvastatin zur Verfügung, genauso wie für alle weiteren Wirkstoffe aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer, d. h. für Patienten mit einer Schluckstörung gab es bislang keine Alternative zu den festen oralen Darreichungsformen.

[...]

Risiken der Arzneimittelversorgung bei Dysphagie-Patienten

Patienten mit einer Dysphagie bereitet die Einnahme fester-oraler Darreichungsformen Schwierigkeiten und ist ein entscheidender Grund für die Nicht-Compliance^{2,3}.

Die Medikamente werden dann häufig gemörsert oder anderweitig modifiziert, um die Einnahme zu ermöglichen. Solche Modifikationen können jedoch die Patienten gefährden, da dadurch die galenischen Eigenschaften geändert werden und die Pharmakokinetik sowie die Sicherheit und die Effizienz beeinträchtigt werden, beispielsweise weil die Wirkstoffe lichtempfindlich sind oder durch Oxidation bzw. Hydrolyse zerfallen.² Auch Haftungsfragen sind in diesem Zusammenhang zu beachten, da die Veränderung von Arzneimitteln einem off-label-use gleichzusetzen ist⁴.

[...] In einer englischen Studie fand sich bei den Patienten mit Dysphagie eine Medikations-Fehlerrate von 21 % gegenüber einer Fehlerrate von 6 % bei denjenigen Patienten ohne Dysphagie⁵. Grundsätzlich sind bei der oralen Applikation flüssige Darreichungsformen zu bevorzugen, da diese mit weniger Aspirationsrisiko und Residuen geschluckt werden können und ggf. auch in ihrer Konsistenz angepasst werden können. Entsprechend erklärt die *Deut-*

² Giselle Carnaby-Mann, Michael Crary. Pill swallowing by adults with dysphagia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 131:970-975, 2005

³ Julia T. et al. Swallowing tablets and capsules increases the risk of penetration and aspiration in patients with stroke-induced dysphagia. Dysphagia 30: 571-582, 2015

⁴ Margaret Stone. Prescribing in patients with dysphagia. Nurse Prescribing Vol 12, No. 10, 504-507, 2014

⁵ Jennifer Kelly et al. Medicine administration errors in patients with dysphagia in secondary care: a multi-centre observational study. J Adv Nurs 67(12): 2615-2627, 2011

sche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), dass Arzneimittel in flüssig-oralen Darreichungsformen bei der Behandlung von Dysphagie-Patienten eine sinnvolle Alternative darstellen⁶.

In seiner Pressemitteilung "Zum internationalen Tag der Patientensicherheit" legt der G-BA dar, dass Patientensicherheit und damit auch Medikationssicherheit für den G-BA zentrale Anliegen und Arbeitsfelder sind.

[...]

Nischenprodukt für spezielle Indikation

[...] Der Einsatz von Saftzubereitungen für Erwachsene ist nur für "in der Person des Patienten begründeten Ausnahmen" nach Nummer 43 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie erlaubt. Der Einsatz für Saftzubereitungen für Erwachsene ist zu dokumentieren.

Daher wird die Simvastatin-Suspension zum Einnehmen ein Nischen-Produkt sein, das ausschließlich für Patienten mit Dysphagie und Hypercholesterinämie zur Anwendung kommt und nicht breit eingesetzt wird; diese Gruppe umfasst ca. 150.000 Patienten (die Berechnung basiert auf der Bevölkerung im Alter von 60-80 Jahren, die rund 21,6 Million umfasst⁷. [...]

Für die spezielle und kleine Gruppe der unter 80-jährigen Dysphagie-Patienten mit Hypercholesterinämie stellt die Arzneimittelversorgung mit einer Simvastatin-Suspension eine sinnvolle therapeutische Alternative zu festen-oralen Darreichungsformen dar und ist eine wünschenswerte Option, die bestehende therapeutische Lücken schließt.

In der mündlichen Anhörung erläutert der Stellungnehmer, dass bei Dysphagie-Patienten insbesondere Mischkonsistenzen ein Problem darstellten. Selbst die Einnahme gemörserter Tabletten führe zu einem erhöhten Aspirationsrisiko bis hin zur Atemwegsobstruktion. Es wird auf die Bedeutung der Viskosität hingewiesen.

In Deutschland sei das Dysphagiemanagement nur auf die Ernährung ausgerichtet, noch nicht jedoch auf die Arzneimittelgabe.

Bewertung:

§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V sieht für Festbetragsgruppen der Stufe 2 vor, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Auf Basis der Angaben in den Fachinformationen ergibt sich nicht, dass durch die Eingruppierung Therapiemöglichkeiten oder medizinisch notwendige Verordnungsalternativen eingeschränkt werden.

Dass bei Patienten mit Schluckstörungen in bestimmten Fallkonstellationen individuell geprüft werden muss, welche Alternativen zum Schlucken von ganzen Tabletten bestehen, wird nicht in Frage gestellt.

Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass es außer der Einnahme flüssiger Darreichungsformen weitere Möglichkeiten der Anwendung gibt. Bereits die Möglichkeit des Teilens durch Vor-

⁶ Deutsche Gesellschaft für Geriatrie. Ausnahme in Arzneimittel-Richtlinie erlaubt Verordnung von Saftzubereitungen für geriatrische Patienten. <http://www.dggeriatrie.de/presse-469/969-pm-ausnahme-in-arzneimittel-richtlinie-erlaubt-verordnung-von-saftzubereitungen-für-geriatrische-patienten.html>

⁷ Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstatistik. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_/lrbev01.html

handensein einer Bruchkerbe dient dem erleichterten Schlucken. Bei den HMG-CoA-Reduktasehemmern sind die meisten Präparate mit einer Bruchkerbe versehen. Ferner ist produktbezogenen Informationen pharmazeutischer Unternehmer zu entnehmen, dass Simvastatin-Tabletten sowohl mörserbar als auch (ggf. nach Zerkleinerung) in Wasser suspendierbar sind⁸. Dies trifft u. a. auf Präparate mit den Wirkstoffen Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin und Lovastatin zu. Hinsichtlich des Argumentes zur Stabilität des Wirkstoffes wird angegeben, dass in wässriger Lösung eine rasche Hydrolyse stattfindet, weshalb die Arzneistoffsuspension bei Bedarf frisch herzustellen ist.

Gemäß Fachinformation sind diese Arten der Anwendung nicht ausgeschlossen.

Die vorgelegte Literatur führt zu keiner anderen Bewertung. Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich nicht, dass die Darreichungsform „Suspension“ zur Anwendung an Patientinnen und Patienten generell oder in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen nicht auch durch eine andere Anwendungsart wie oben beschrieben ersetzt werden könnte. Der Stellungnehmer selbst räumt ein, dass mit der Einführung einer Simvastatin-Suspension eine weitere therapeutische Alternative zur Verfügung steht.

Hinsichtlich des Risikos einer Aspiration ist darauf hinzuweisen, dass diese grundsätzlich nicht nur durch feste Bestandteile, sondern auch durch Flüssigkeiten, andere Nahrungsbestandteile, Speichel oder Magensaft hervorgerufen werden kann. Auch in der mündlichen Anhörung konnten keine Anhaltspunkte dafür benannt werden, dass insbesondere durch die Umstellung der Medikation von festen auf flüssige Darreichungsformen die Rate an Aspirationspneumonien gesenkt wird. Hinsichtlich des angeführten Aspektes der Viskosität ist die Möglichkeit der Einnahme gemörserter Tabletten in angedickter Form zu berücksichtigen.

2. Einwand:

Infectopharm

(entspricht im Wesentlichen auch den vom BAH vorgetragenen Einwänden)

Festbetrags-Berechnung

Die angewandte Berechnungsgrundlage für den Festbetrag in Form einer Regressionsgleichung behandelt alle Arzneimittel einer Festbetragsgruppe gleich, so als ob sie miteinander im Wettbewerb stünden. Dies trifft auf feste Darreichungsformen – verglichen mit flüssigen – jedoch nicht zu, weil sie, wie oben ausgeführt, für eine spezielle Patientengruppe (mit Dysphagie) bestimmt sind.

In diesem Zusammenhang ist auch das Nifedipin-Urteil des Bundessozialgerichts (BSG, 24.11.2014, B 3 KR 23/04 R) zu beachten, das ausführt, dass ein Fertigarzneimittel "dann für die Therapie bedeutsam ist, wenn es zur Behandlung von Versicherten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist." Für Patienten mit Dysphagie, die nicht mit den herkömmli-

⁸ 1 A Pharma GmbH. Information zur Sondengängigkeit. http://www.1a-files.de/pdf/sondenboegen/Simvastatin_5_10_20_30_40_60_80.pdf. Letzter Zugriff 19.10.2016

Ratiopharm GmbH. Pharmazeutische Informationen zu Teilbarkeit, Mörserbarkeit und Suspendierbarkeit. <http://www.ratiopharm.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=74608&q=1%2C2%2C15%2C14&r=1894%2C1894&toKen=af94a641d75e1fbf826205de244261bf88ffff1>. Letzter Zugriff 19.10.2016

chen festen-oralen Darreichungsformen von Simvastatin versorgt werden können, ist SimvaLiquid GeriaSan medizinisch notwendig.

[...]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

3. Einwand:

Infectopharm

(entspricht im Wesentlichen auch den vom BAH vorgetragenen Einwänden)

Wirtschaftliche Situation

[...] Das zur Rede stehende Flüssigarzneimittel ist in der Herstellung aufwendiger und teurer als in Blistern abgepackte Tabletten oder Filmtabletten. Hinzu kommt, dass es sich um Spezialpräparate handelt, die nur einen Nischenmarkt mit niedrigen Stückzahlen bedienen, so dass die Herstellkosten signifikant höher sind als der zum Festbetrag korrespondierende Herstellerabgabepreis. Dabei sind die Kosten für die Zulassung sowie für den Erhalt und die Pflege der Zulassung noch gar nicht berücksichtigt.

Sollte ein Festbetrag für *SimvaLiquid GeriaSan* 40 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen festgesetzt werden, könnten dieses Medikament nicht zum Festbetrag angeboten werden. Der Patient müsste eine Zuzahlung für jede Monatspackung leisten, was jedoch unrealistisch ist. Unter diesen Bedingungen kann *SimvaLiquid GeriaSan* nicht mehr wirtschaftlich vertrieben werden und InfectoPharm wäre gezwungen, die Simvastatin-Suspension wieder aus dem Handel zu nehmen.

Dysphagie-Patienten mit Hypercholesterinämie wären die Leidtragenden. Dies ist sicher nicht im Sinne des Gesetzgebers, der auf EU-Ebene gerade Anreize schafft, um für den wachsenden Anteil geriatrischer Patienten in unserer Gesellschaft therapiegerechte Präparate verfügbar zu machen. Es dürfte auch nicht im Interesse der Kostenträger sein, die dadurch unter Umständen teurere und langwierige Krankenhausaufenthalte für die durch ungeeignete Medikamenteneinnahme verursachten Aspirationspneumonien bezahlen müssen, nur weil die Patienten nicht mit adäquaten alternativen Darreichungsformen behandelt werden konnten.

Der G-BA fordert die Unternehmen auf, neue Wege in der Versorgung einzelner Patientengruppen zu denken und zu gehen. [...]

In der mündlichen Anhörung weist der Stellungnehmer auf hohe Entwicklungskosten von einer halben Million Euro hin sowie auf sehr geringe Absatzmengen.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

Nach § 35 Abs. 5 SGB V sind Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, sollen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten; soweit wie möglich ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen.

Ein therapierelevanter Vorteil der flüssigen Darreichungsform gegenüber oben beschriebenen Anwendungsarten von in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffen konnte nicht dargelegt werden.

Schon aus § 12 SGB V folgt, dass Mehrkosten im System der GKV dann nicht gerechtfertigt sind.

Ebenso wenig ergibt sich eine generelle Verpflichtung für den G-BA, Festbetragsgruppen nach unterschiedlichen Darreichungsformen zu differenzieren. Das Ermessen beim Zuschnitt der Festbetragsgruppen ist im Zusammenhang mit der konkret in Rede stehenden Umsetzung des gesetzlichen Auftrages nach Maßgabe des § 35 SGB V auszuüben; angesichts des konkreten Sachverhaltes sah der G-BA keine Veranlassung, die Darreichungsform „Suspension zum Einnehmen“ von den weiteren oralen Darreichungsformen getrennt zu behandeln.

Unbenommen davon wird hinsichtlich der bestehenden Preise ergänzend angemerkt, dass der Apothekenverkaufspreis von Simva*Liquid GeriaSan* 40 mg/5 ml (Packungsgröße 150 ml) bei 75,49 € liegt. Der Festbetrag für Simvastatin 40 mg Tabletten, 100 Stück, liegt bei 23,97 € (Preis- und Produktstand 15.10.2016). Die Therapiekosten bei einer Dosierung von beispielsweise 40 mg/Tag liegen für die flüssige Darreichungsform damit etwa um ein Zehnfaches über den mit festen oralen Darreichungsformen.

Die Festbetragsfestsetzung ist im Übrigen nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens.

Hinsichtlich der vom Stellungnehmer angeführten hohen Entwicklungskosten für das Arzneimittel ist ergänzend anzumerken, dass Infectopharm Mitvertreiber, aber nicht der Zulassungsinhaber des Präparates Simva*Liquid GeriaSan*® ist.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung
der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-
Reduktasehemmer, Gruppe 1 in Stufe 2**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Januar 2017
von 10.07 Uhr bis 10.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH:**

Herr Dr. Rudolph

Herr Zöller

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):**

Herr Dr. Kortland

Herr Poß

Beginn der Anhörung: 10.07 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Verfahren Festbetragsgruppenbildung, erste Anhörung, Stellungnahmeverfahren Festbetragsgruppenbildung „HMG-CoA Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2. Dabei geht es um die Aktualisierung der Festbetragsgruppe und hier konkret um die Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Suspension zum Einnehmen“ mit der sich daraus ergebenden Anpassung der Gruppenbeschreibung. Zu diesem Festbetragsgruppenbildungsverfahren hatten zum einen InfectoPharm und zum anderen der BAH Stellung genommen.

Ich muss für das Protokoll zunächst die Anwesenheit feststellen. Für InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH müssten anwesend sein Herr Dr. Rudolph – er ist da – und Herr Zöller – er ist auch da. Für den BAH sind Herr Dr. Kortland und Herr Poß anwesend. – Die Anwesenheit ist damit festgestellt.

Den Hinweis zum Verfahren kennen Sie ja, aber ich muss es für das Protokoll immer wiederholen: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb sind Sie gebeten, jeweils das Mikrofon zu benutzen und, bevor Sie das Wort ergreifen, den Namen und das entsendende Unternehmen oder die Institution zu nennen.

Wir haben im Wesentlichen folgende Einwände, die die Stellungnehmer vorgetragen haben. Zum einen wird darauf hingewiesen, dass bis zur Einführung der nunmehr hier in Rede stehenden Suspension zum Einnehmen nur feste orale Darreichungsformen in der in Rede stehenden Festbetragsgruppe zur Verfügung gestanden hätten. Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit einer Schluckstörung Probleme mit der Einnahme fester oraler Darreichungsformen haben könnten und dies ein entscheidender Grund für die Nicht-Compliance bei diesen Patienten sein könne.

Es wird des Weiteren darauf hingewiesen, dass Modifikationen wie Mörsern den Patienten gefährden könnten, da die galenischen Eigenschaften hierdurch verändert werden könnten und Pharmakokinetik, Sicherheit und Effizienz beeinträchtigt werden könnten. Man sieht an der Veränderung von Arzneimitteln dergestalt etwas, das einem Off-Label-Use gleichgesetzt werden könnte.

Ferner wird darauf hingewiesen, dass die Simvastatin-Suspension unter Berücksichtigung der Regelung in Anlage III, Nr. 43 der Arzneimittel-Richtlinie zu Saftzubereitungen ein Nischenprodukt sei, das ausschließlich für Patienten mit Dysphagie sowie für Patienten, die schwere Ausprägungen der Cholesterinämie aufweisen, zur Anwendung komme. Für diese spezielle Patientengruppe sei eine Suspension eine sinnvolle therapeutische Alternative und eine wünschenswerte Option, die hier eine therapeutische Lücke zu schließen geeignet sei.

Sodann wird darauf hingewiesen – das betrifft dann eben den Preis und den Unterschied im Preis –, dass das betreffende Flüssigarzneimittel in der Herstellung aufwendig und teuer sei, was den erheblichen Unterschied eben auch im Pricing verdeutlichen solle. – Das sind, glaube ich, im Wesentlichen die vorgetragenen Argumente.

Ich würde Ihnen jetzt die Möglichkeit geben, das zu ergänzen, auszuführen, zu unterstreichen, und dann würden wir, falls es dazu noch Fragen gibt, in eine Fragerunde einsteigen. Wer möchte beginnen? – Ja, bitte schön, Herr Poß.

Herr Poß (BAH): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses Arzneimittel! Ich möchte mich für die Möglichkeit bedanken, heute noch einmal vorzutragen. Ich möchte die Argumentation unserer schriftlichen Stellungnahme nicht wiederholen, sondern einzelne Aspekte vertiefen.

Zuerst möchte ich darauf hinweisen, dass in 2016 drei Stellungnahmeverfahren durch den Unterausschuss Arzneimittel eingeleitet wurden, die zum Thema hatten, dass einzelne flüssige Darreichungsformen von Arzneimitteln ohne Wettbewerber in eine Festbetragsgruppe mit ausschließlich festen oralen Darreichungsformen eingruppiert werden sollen. In den zuvor vergangenen fünf Jahren gab es nur eine vergleichbare Situation.

Bevor ich auf die Vergleichbarkeit eingehe, möchte ich zuerst darauf hinweisen, dass die Regressionsgleichung ein mathematisches Werkzeug ist, während die Festbetragsregelung in erster Linie ein preisregulierendes Werkzeug ist. Daher kommen nur im Wesentlichen vergleichbare Arzneimittel für eine Festbetragsgruppenbildung infrage, was aber nicht mit einer Austauschbarkeit nach § 129 Abs. 1 SGB V gleichzusetzen ist. Vergleichbarkeit bedeutet in diesem Falle ein medizinisch gleiches Anwendungsgebiet, eine gleiche Patientengruppe und eine für die Patientengruppe angemessene Darreichungsform. Durch diese Darreichungsform, die Suspension, die bei SimvaLiquid vorliegt, werden neue Patientengruppen erschlossen.

Eine Vergleichbarkeit bedeutet aber auch aus der Sicht des Marktes, dass die Arzneimittel im Wettbewerb zueinander stehen, wenn sie in eine gemeinsame Festbetragsgruppe kommen. Das bedeutet, dass sie praktisch für die gleichen Patienten zur Verfügung stehen. Ein Arzneimittel, das für die Patientengruppe A gedacht und aufgrund seiner Darreichungsform geeignet ist, ist nicht unbedingt für Patientengruppe B geeignet, die einer anderen Darreichungsform bedarf. Deswegen stellt sich für uns an dieser Stelle die Frage, ob es sinnvoll ist, SimvaLiquid in diese Festbetragsgruppe einzugruppiieren und ob wirklich eine Vergleichbarkeit in diesem Sinne gegeben ist.

Die Festbeträge sind ein Preissteuerungsinstrument; der Steuerung der Qualität bzw. dem Ausschluss aus dem Leistungskatalog der GKV dienen andere Werkzeuge. Es ist, wie wir schon in unserer schriftlichen Stellungnahme dargelegt haben, nicht zu erwarten, dass nennenswerte GKV-Umsätze mit dem einzugruppiierenden Produkt erfolgen werden, weil es sich nur um eine kleine Patientenzahl handelt, für die dieses Arzneimittel insbesondere geeignet ist. Auf der anderen Seite muss man berücksichtigen, dass für den Hersteller wegen der besonderen Darreichungsform einer Suspension höhere Herstellungskosten anfallen. Er hat keine Möglichkeit, Skaleneffekte durch hohe Absatzmengen zu generieren. Ich denke, dazu kann die Firma InfectoPharm sicherlich noch Näheres ausführen.

Aus unserer Sicht stellt sich der Sachverhalt daher so dar, dass die Anwendung eines Tablettenfestbetrages auf Lösungen sowohl aus medizinisch-pharmazeutischer Sicht als auch im Hinblick auf die möglichen Einsparungen seitens der GKV nicht sachgerecht ist. Dieser Festbetrag hätte eine Signalwirkung für Unternehmen, die Nischenprodukte herstellen, und verhinderte die zukünftige Entwicklung von Produkten für benachteiligte Patientengruppen.

Wir bitten daher das Gremium, die Sachgerechtigkeit dieser Eingruppierung nochmals im Hinblick auf folgende Fragen zu prüfen: Ist sie mit Sinn und Zweck der Festbetragsregelung vereinbar? Welche Begründung gibt es für diese Eingruppierungen? Sind denn

Einsparungen zu erwarten, und rechtfertigen diese Einsparungen den Eingriff in den Markt an dieser Stelle? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bevor der pU jetzt das Wort ergreift, würde ich gerne noch eine Bemerkung machen, die Sie dann vielleicht aufgreifen können.

Es ist ja unstrittig, dass bei Patienten mit Schluckstörungen individuell geprüft werden sollte, welche Alternativen zum Schlucken von ganzen Tabletten bestehen. Darüber brauchen wir nicht zu diskutieren. Was mich hier nur ein klein wenig nachdenklich macht, ist, dass – wir haben uns da auch ein bisschen kundig gemacht – im konkreten Felde neben der Einnahme von flüssigen Darreichungsformen bereits heute weitere Anwendungsalternativen auch bei den Tabletten bestehen.

Sie hatten ja in Ihren Stellungnahmen darauf hingewiesen, man bewege sich, wenn man das mörsert, im Bereich des Off-Label-Use usw. usf. Aber wir haben hierbei zum einen die Situation, dass die Masse der im Markt befindlichen Produkte zum einen eine Bruchkerbe aufweist, die eben eine Teilung ermöglicht, womit man das Schlucken ermöglichen kann. Ferner haben wir bei Durchsicht der entsprechenden Informationen auch gesehen, dass produktbezogenen Informationen pharmazeutischer Unternehmer zu entnehmen ist, dass Simvastatin-Tabletten sowohl mörserbar als auch nach Zerkleinerung in Wasser suspendierbar sind, das heißt, dass – zwar mit einem gewissen Produktionsprozess, der beim Patienten stattfinden muss – dann doch eine Darreichungsform produziert werden kann, die, so sage ich einmal, einem Saft am Ende einigermaßen gleichkommt und die auch die Problematik der Schluckbeschwerden ein Stück weit negieren kann.

Ich wäre dankbar, wenn Sie darauf eingehen könnten; denn Ihre Argumentation fußt ja darauf, dass Sie sagen, entweder bekommen die Leute Saft, oder es wird irgendetwas gemacht, was irgendwie jenseits der Regeln der Technik ist. Hier sehen wir aber, wenn wir uns die Produktinformationen verschiedener Tabletten anschauen, dass ausdrücklich auf dieses Problem adressiert gesagt wird, das Zeug kannst du klein machen, du kannst es in Wasser auflösen, und dann kannst du es trinken. Dann wäre der Saft natürlich mit höherem Komfort versehen; das ist ganz klar, überhaupt keine Frage. Die Frage ist nur, ob dieser Komfort dann einen Preis, der um den Faktor X über den anderen Produkten liegt, zu rechtfertigen geeignet ist. Das nur so als kleine Zwischenfrage. – Bitte schön.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Ich versuche, diese Frage mit aufzunehmen, Herr Professor Hecken. – Zunächst erst einmal vielen Dank, Herr Professor Hecken und meine sehr geehrten Damen und Herren des Unterausschusses, dass wir heute hier persönlich anwesend sein dürfen und Stellungnahmen abgeben können.

Wir haben eine ausführliche Stellungnahme abgegeben. Deshalb möchten wir hier wirklich nur auf einige für uns wichtige Punkte explizit eingehen und noch einmal zum Ausdruck bringen, warum aus unserer Sicht eine Aktualisierung der Festbetragsgruppe nicht sinnvoll ist und dies dazu führte, dass wir ein falsches Signal in Richtung Schrittinovation gerade für den Mittelstand senden.

Die Firma InfectoPharm ist ein familiengeführtes mittelständisches Unternehmen. Wir sind seit knapp 30 Jahren am Markt, im Bereich der Pädiatrie: Da ist unser Schwerpunkt, daher kommen wir. Da haben wir unsere Meriten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Im Bereich der Pädiatrie ist ja bei einer anderen Festbetragsgruppe auch noch – –

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Absolut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wollte ich an dieser Stelle erwähnen.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Ja; vielen Dank, dass Sie mir da den Weg ebnen. – Im Bereich der Pädiatrie ist es natürlich so, dass dort pädiatrische Darreichungsformen wie die Säfte explizit selbstverständlich sind, weil die Kinder, die Kleinkinder und Vorschulkinder, gar keine anderen Darreichungsformen zu sich nehmen können. Das war eben für uns der Anstoß, im Bereich der Geriatrie zu schauen, weil wir auch aus der Ärzteschaft angesprochen wurden: Kann man diese Säfte nicht auch für Erwachsene verwenden? Wir haben uns damit auseinandergesetzt. Das Thema Dysphagie ist eben ein Thema, das hier Vergleichbarkeit zwischen den Kindern auf der einen Seite und den älteren Menschen auf der anderen Seite herstellt, nämlich die Problematik der Einnahme von festen oralen Darreichungsformen.

Herr Poß hatte eben schon die Frage gestellt: Ist Simvastatin pharmazeutisch-medizinisch mit den anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe vergleichbar? Im Bereich der Dysphagie sind wir ganz klar der Meinung, dass das nicht der Fall ist, dass hier eben nicht eingruppiert werden kann. Warum? Die Dysphagie ist eine Erkrankung, die breite und vielfältige Ursachen haben kann. Vor allem im Bereich der neurologischen Erkrankungen, der Grunderkrankungen wie eben Schlaganfall, Parkinson oder auch demenzielles Syndrom, finden sich Dysphagieanteile von 70 Prozent. Es gibt aber auch die Patienten im höheren Lebensalter, die einfach auf Basis dieses höheren Lebensalters an Dysphagie leiden können. Hier belaufen sich die Zahlen auf zwischen 14 bis 20 Prozent, wenn man der Literatur glauben darf.

Die Dysphagie selbst ist ein unabhängiger Prädiktor für Komplikationen, die in dem Bereich auftreten, und sie geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. So ist zum Beispiel das Risiko, an einer Pneumonie zu erkranken, bei Dysphagiepatienten doppelt so hoch wie für Menschen ohne Dysphagie.

Interessanterweise ist in Deutschland das Dysphagiemanagement nur auf die Ernährung ausgerichtet, noch nicht auf die Arzneimittelgabe. In anderen europäischen Ländern ist das anders; da gibt es eben einen holistischen Ansatz. Die Leitlinien, die es dazu von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin gibt, betreffen sowohl die neurologischen als auch die geriatrischen Patienten. Dort wird ganz klar für Nahrungsmittel eine Adaption nach dem Schweregrad der Dysphagie vorgenommen, sodass die Kost adaptiert wird und damit auch die älteren Patienten die Nahrung entsprechend zu sich nehmen können. Das ist ein Goldstandard; er ist etabliert. Das Gleiche gibt es nicht für Arzneimittel. Daher kann man natürlich durchaus sagen: keine feste Nahrung oder keine festen Zustände außer beim Arzneimittel. Wir sind der Meinung, dass das Dysphagiemanagement optimiert werden kann, wenn man hierbei auch Arzneimittel berücksichtigt.

Jetzt komme ich zu Ihrem Punkt, Herr Professor Hecken. Viele Patienten, aber auch Pflegekräfte versuchen das Problem zu umgehen, weil die Patienten die feste Arzneiform, meistens Tabletten, nicht schlucken können, indem sie das Produkt mörsern oder mit dem Löffel zerreiben. Oftmals sind das Arzneimittelcocktails. Wir reden ja nicht nur von einer Tablette; häufig sind es ja mehrere. Die Medikamente werden gemeinsam gemörsernt, sodass

es eben auch zu Instabilitäten oder Interaktionen kommen kann. Das ist natürlich eine Problematik, die bei dem Arzneimittel selbst auftritt.

Jetzt kommen wir zu dem Punkt, nach dem Sie gefragt haben: Aber wie sieht es denn aus, wenn ich ein Produkt wie Simvastatin mörsere? Das große Problem, das Dysphagiepatienten haben, ist das Problem der Schluckbarkeit von Mischkonsistenzen. Es geht hier nicht darum, zu sagen, ich mache Partikel kleiner und bringe die in eine Lösung oder in ein Gel; vielmehr ist die Mischkonsistenz, also Partikel, fest plus flüssig, ein großes Problem und führt zu einer erhöhten Aspirationsrate bei Dysphagiepatienten. So gibt es eine Arbeit aus 2015, in der festgestellt wird, dass bei Dysphagiepatienten 55 Prozent dieser Patienten mit Schluckstörungen Medikamentenreste im Mund behalten. Das Problem ist: Sie können einfach nicht schlucken, kauen oder lutschen oder mit Bruchkerbe zerbröseln, sondern sie parken dann die Tablette in der Backentasche. Das ist dann dort zum Teil auch über Tage zu finden. 12 Prozent der Partikel wurden eben auch im Ösophagus gefunden. Auch die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie bringt dies in ihrer Pressemitteilung zum Ausdruck, indem sie sagt: Selbst gemörserte Tabletten haben ein erhöhtes Aspirationsrisiko bis hin zur Atemwegsobstruktion.

Ein großes Problem stellen die Altenheimbewohner dar, die auch eine höhere Anzahl an Dysphagiepatienten stellen. Bei Altenheimbewohnern mit Schluckbeschwerden ist das Risiko bei jedem zweiten Patienten erhöht, eine Aspirationspneumonie zu erleiden. Die größte Gefahr, die man in der Dysphagie hat, besteht darin, dass man aspiriert. 68 Prozent der Aspirationen sind aber still. Das heißt, der Dysphage merkt gar nicht, dass er etwas aspiriert hat. Es läuft also dann die Luftröhre hinunter. Der Schutzreflex wie Husten oder eben auch das Röcheln tritt nicht auf, und dies birgt ein sechsfach höheres Pneumonierisiko. Eine Quantifizierung der Dysphagie im diagnostisch-anamnestischen Sinn lautet: Drei Pneumonien pro Jahr sind eigentlich ein Indiz für eine Dysphagie.

Das Ziel im Dysphagiemanagement muss also sein, diese Aspirationspneumonien zu reduzieren, das Risiko zu senken, und das geht natürlich nicht nur ernährungstechnisch, sondern auch über die Arzneimittel. Da ist der Ansatz, den wir bei SimvaLiquid gewählt haben, nämlich eine Darreichungsform in der Schrittinnovation anzubieten, die es dem Dysphagen ermöglicht, die Medikation einzunehmen, ohne ein erhöhtes Risiko zu haben, an Begleitkomplikationen oder an Aspirationspneumonien zu leiden.

Neben der medizinisch-pharmazeutischen Fragestellung ist natürlich eine andere Fragestellung diejenige der Wirtschaftlichkeit. Sie haben unsere Stellungnahme schon wunderbar zusammengefasst, Herr Professor Hecken: Es geht um die Verordnungszahlen. Das ist ein großer Markt von 17 Millionen im Bereich der Statine, wobei die Verordnungszahlen für die flüssig-oralen sehr, sehr niedrig sein werden. Das hat einen einfachen Grund. Im Rahmen der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, Punkt 43 ist der Saft für Erwachsene ja schon aus der Erstattung der GKV ausgenommen, und nur in besonderen Fällen, die dann vom Arzt nach Diagnosestellung dokumentiert werden, ist er verordnungsfähig. Das bedeutet einerseits für den Arzt natürlich mehr bürokratischen Aufwand und andererseits das Damoklesschwert der Regresse der Kasse, sodass es von den Ärzten wirklich nur im Falle alternativer Darreichungsformen gewählt wird.

Herr Poß hat auch das Thema Preissteuerungsinstrument und Festbetragsregelung erwähnt. Wir sind nicht gegen die Festbetragsregelung. Bei pharmazeutisch-medizinisch vergleichbaren Präparaten hat dieses Festbetragsystem sehr gute Dienste geleistet und es

ist erfolgreich. Worauf wir hinweisen möchten, ist, dass wir hier eine granularere, eine differenziertere Betrachtung anlegen sollten, nämlich diejenige, dass zum Beispiel eine solche Darreichungsform wie die in Rede stehende eine eigene Festbetragsgruppe bekommt. Dann kann man das in Festbetragsgruppierungen einbringen. Aber wir stellen sicher, dass auch der Wettbewerb gewährleistet und die Versorgung der Patienten gesichert ist.

Daneben steht natürlich das Thema der Kosten; das haben Sie auch angesprochen: Auf Basis der Herstellerabgabe, wenn man den Festbetrag zugrunde legt, sind wir bei einem Preis von 2,76 Euro bei 40 mg und 30 Stück. Unsere Herstellkosten – sie können wir offenlegen – bedeuten, dass wir mit 12,24 Euro höhere Herstellkosten haben als der Erstattungspreis ist. Das bedeutet für uns ganz einfach als Fazit, falls diese Festbetragsgruppe aktualisiert wird, für uns ein unwirtschaftliches System. Wir werden das Produkt vom Markt nehmen. Das Signal nicht nur an uns, sondern insgesamt für den Mittelstand, der sich mit dieser Art von Schrittinnovationen beschäftigt, ist: Investiert nicht in diese Darreichungsformen, denn sie werden politisch und auch wirtschaftlich nicht unterstützt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Zöller, bitte.

Herr Zöller (InfectoPharm): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, dass ich dazu auch noch ein paar Worte sagen kann. Ich schaffe es wahrscheinlich alleine aufgrund der Nervosität nicht, so sachlich wie Herr Rudolph und Herr Poß vorzutragen. Herr Rudolph ist Geschäftsführer bei InfectoPharm. Mein Vater hat dieses Unternehmen gegründet. Wir sind wirklich hierhergekommen, weil wir hier die Chance haben, dieses Thema anzusprechen.

Wenn man die Argumente vorträgt, dann sprechen wir eigentlich überhaupt nicht über Simvastatin, sondern wir sprechen die ganze Zeit über die Darreichungsformen oral flüssig und Tabletten. Bei Kindern ist es, wie wir schon angesprochen hatten, eine Selbstverständlichkeit. Kinder bis zu sechs Jahre können keine Tabletten schlucken. Deswegen bekommen diese Kinder einen Saft. Wir kommen eigentlich aus der Kinderheilkunde. Patienten, die nicht schlucken können, die also eine diagnostizierte Dysphagie haben, können auch keine Tabletten zu sich nehmen.

Es mag sein, dass Simvastatin mörserbar und in Wasser auflösbar ist und zu geben ist. Aber was mir wichtig ist und warum wir beide heute hierhergekommen sind, ist Folgendes: Es ist wirklich ein fatales Zeichen. Wir legen die Zahlen offen: Wir produzieren diesen Saft für 15 Euro, und wir verkaufen seit einem halben Jahr sechs Packungen pro Monat. Wir haben keine 1.000 Euro Umsatz pro Monat. Wir haben dieses Produkt nur entwickelt, weil viele Ärzte auf uns zugekommen sind und gesagt haben: Ihr seid Spezialisten, um flüssige Darreichungsformen zu entwickeln, und es gibt Patienten, die darunter leiden und das brauchen.

Wenn es für Simvastatin eine Alternative mit mörserbaren Tabletten gibt, die in Saft auflösbar sind, ist es okay. Aber das gibt es sicherlich für sehr viele andere Darreichungsformen nicht. Wenn wir das hier eingruppiert, bedeutet das für uns: Wir können dieses Risiko einer Arzneimittelentwicklung – in diesem Fall hat es uns eine halbe Million Euro gekostet, das Produkt zu entwickeln – in Zukunft nicht mehr übernehmen. Nicht nur für Erwachsene mit Dysphagie, auch für Kinder können wir das nicht mehr machen; denn wir wissen nicht, wenn

wir das Produkt entwickelt und es auf dem Markt haben, ob danach nicht eine Eingruppierung stattfindet, eine Regressionsgleichung, und alle Tabletten mit dem Saft über einen Kamm geschert werden. Säfte können niemals für denselben Preis entwickelt werden. Wir haben ganz niedrige Absatzmengen; die Preise sind also immer höher als die Herstellungskosten von Tabletten, und damit ist es nicht mehr wirtschaftlich.

Also, wenn es in diesem speziellen Fall Simvastatin-Alternativen gibt, okay. Aber das bedeutet wirklich: Es lohnt sich nicht, es macht keinen Sinn, in die Entwicklung dieser Darreichungsformen zu investieren. Dann werden wir irgendwann ein ganz großes Problem haben. Schon heute gibt es lebenswichtige Arzneimittel für Kinder nicht, die dringend notwendig wären, weil niemand mehr dabei ist, diese Wirkstoffe für Kinder zu entwickeln, weil es einfach nicht mehr lohnenswert ist. Das Gleiche ist es eben jetzt im Fall Simvastatin für Erwachsene.

Herr Dr. Rudolph hat es schon gesagt: Wir haben überhaupt nichts gegen den Festbetrag. Er macht total viel Sinn; aber es wäre doch vielleicht sinnvoller, dass man vergleichbare Darreichungsformen miteinander ins Verhältnis setzt. Bei anderen Wirkstoffen sagt man ganz häufig: Die oral fest abgeteilten Darreichungsformen werden miteinander verglichen, ebenso die anderen Darreichungsformen, die für bestimmte Patientenkollektive sinnvoll sind. Wenn dieses Präparat nicht zur Verfügung steht, werden auch wir das zu spüren bekommen. Statistisch gesehen, haben 14 Prozent aller älteren Menschen eine Dysphagie. Also werden einige von uns dieses Präparat dringend brauchen, wenn sie älter sind.

Es wird auch noch ein Umdenken bei der Ärzteschaft stattfinden müssen, dass diese Präparate überhaupt verfügbar sind und verordnet werden können. Wie gesagt, wir verkaufen nach einem halben Jahr sechs Packungen pro Monat. Vielleicht müssten wir selber aus wirtschaftlichen Gründen das Produkt einstellen. Aber wir sind hierhergekommen; denn das Zeichen, das durch diese Eingruppierung entstehen würde, dieses Konterkarieren von Schritttinnovationen, müssen wir vermeiden. Ich habe zusätzlich große Angst, dass das Gleiche bei anderen Patientenkollektiven wie bei den Kindern passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In Bezug auf die Kinder will ich noch einmal sagen, dass dazu vor wenigen Wochen eine vernünftige Lösung gefunden worden ist, –

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Ganz toll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – damit wir hier nicht Äpfel mit Birnen vergleichen.

Was für mich hier ein ganz kleiner Unterschied ist, was den Wert von Schritttinnovationen sicherlich nicht mindern soll, ist der Umstand – Sie bzw. Herr Poß haben es im Eingangsstatement beschrieben –, um welches Patientenklientel es hier geht. Wir haben hier jetzt ein Produkt, bei dem eine Tablette durch einen Saft ersetzt werden kann, und dies bei einem multimorbiden Patienten, der möglicherweise acht andere Wirkstoffe, die nur in Tablettenform zur Verfügung stehen und dann eben gemörsert werden, in Wasser aufgelöst zu sich nehmen muss, bei dem dann ein Wirkstoff durch diesen Saft ersetzt werden kann, bei dem aber all die Risiken, die Sie beschrieben haben, durch die anderen acht Tabletten, die dann irgendwie zusammengemanscht werden, in gleicher Weise entstehen.

Da ist der Punkt nur: Sie sprechen ja gerade über Schritttinnovationen und sagen, man muss sich Gedanken machen, ob das nicht für ein zunehmend älter werdendes Klientel möglicherweise auch in anderen Anwendungsbereichen eine Option ist. Damit sind wir weg

von diesem Nischenprodukt und sprechen über ganz andere Dimensionen, wenn man dann die entsprechenden Darreichungsformen bringt. Bei den Kindern hat man meistens Gott sei Dank die Multimedikation und Polymedikation in diesen Formen, wie sie bei den von Ihnen beschriebenen Patientengruppen gegeben ist, nicht.

Dies sage ich nur als nicht sachgerechten, aber doch bedenkenswerten Einwurf, damit man nicht einfach sagt, Kind gleich „Multimorbie“, und wenn jetzt bei den „Multimorbis“ eine Entscheidung in bestimmter Art und Weise getroffen wird, dann ist damit jedwede Schritttinnovation, was spezielle Kinderdarreichungsformen angeht, eben vom Tisch. Das würde ich so nicht gelten lassen wollen. – Bitte schön, Herr Rudolph.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Sie bringen natürlich einen ganz wichtigen Punkt. Letztendlich muss man natürlich diese Alternativen dann auch anbieten können. Aber das geht nur, wenn man auch weiß, dass man sie entwickeln kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, das ist ja klar.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Zum Zweiten – da gebe ich Ihnen absolut recht – geht es um das Thema Polypharmazie. Das ist doch ein ganz anderes Thema. Wir müssen doch auch dahin kommen, dass wir die Arzneimittelverabreichung reduzieren. Dazu gibt es doch auch sehr viele Bestrebungen. Je weniger Arzneimittel Sie brauchen, auch im geriatrischen Bereich, umso einfacher wird es sein, wenn Sie – – Heute sind es im Schnitt fünf bis acht Produkte, die ein älterer Mensch einnimmt. Oftmals ist das gar nicht notwendig. Wenn man dahin kommt, dass man die Medikation wirklich auf ein Mindestmaß reduziert, brauchen Sie am Ende vielleicht drei Produkte, und wenn sie alle in Lösung verfügbar sind, dann haben Sie das Problem gelöst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Müller, eine Frage bitte.

Herr Müller: Anders als in Ihrer schriftlichen Stellungnahme haben Sie jetzt im Vortrag sehr stark auf die Aspiration und die Aspirationspneumonie abgehoben. Ich frage, welche Evidenz Sie denn dafür haben, dass Sie gerade durch die Umstellung von der Tabletteneinnahme, von fest auf flüssig, die Rate an Aspirationspneumonien senken. Die Aspirationspneumonie entsteht ja nicht nur durch die festen Bestandteile, sondern bekanntermaßen ja auch durch Magensaft und andere flüssige Formen. Können Sie das einmal ein bisschen substantiieren?

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Es gibt keine Untersuchung, die zeigt, dass an einer Tablette die Aspirationspneumonie steigt oder fällt. Aber es geht insgesamt um das Thema Management der Dysphagie. Dabei sind natürlich alle oral verabreichten Produkte relevant. Da kommen die Nahrungsmittel dazu; sie stellen Sie um. Der Gedanke ist doch eigentlich fatal, auf der einen Seite die Ernährung umzustellen, sodass passierte Kost geliefert wird, während auf der anderen Seite dringend notwendige Präparate – die meisten älteren Menschen nehmen ja Tabletten ein – oral in fester Form verabreicht werden. Ich denke, das muss doch zusammengehen.

(Herr Zöller: S-3-Leitlinie!)

– Die S-3-Leitlinie gibt das doch vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine kleine Rückfrage, weil Sie eben die passierte Kost erwähnten: Wenn Nahrungsmittel passiert werden, dann sind die ja auch nicht sozusagen eine homogene Suspension, sondern ich denke, da sind auch noch gewisse Stücke drin, je nachdem, um welches Nahrungsmittel es sich handelt. Wo sehen Sie hier den Unterschied zu flüssigen Zubereitungsformen, die aus gemörsterten Tabletten hergestellt wurden? Gibt es da einen prinzipiellen Unterschied?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist es schade, dass wir keinen Experten aus der wissenschaftlichen Ernährungspraxis haben. – Bitte schön, Herr Rudolph.

Herr Dr. Rudolph (InfectoPharm): Wir können dazu nur auf die S-3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin verweisen. Dort sind unterschiedliche Grade der Dysphagie aufgeführt, und diese unterschiedlichen Grade bedürfen auch einer unterschiedlichen Anpassung der Kost. Das geht hin bis zu einem Saft, der dann verabreicht wird. Hierbei ist die Viskosität relevant. Ein großes Problem ist: Eine wässrige Konsistenz ist schlecht. Es muss eine gewisse Viskosität haben. Das ist eigentlich die ideale Konsistenz. Was ab einem gewissen Schweregrad abgelehnt wird, ist die Mischkonsistenz, weil das eben im Schluckverhalten für den Dysphagen schwierig zu koordinieren ist. Wenn feste Bestandteile dabei sind, ist das eben das Problem, was dann oftmals zu einer Aspiration führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Wir haben hier also auch gelernt, dass die Viskosität entscheidend ist. Dieser Begriff taucht immer wieder auf. Ich hatte am Freitag Ölwechsel; da ging es auch um die Viskosität. – Wenn es keine weiteren Fragen gibt, können Sie einmal kurz – –

Herr Zöller (InfectoPharm): Ich darf vielleicht abschließend noch einen Satz sagen. Ich möchte noch einmal betonen: Ich glaube, die Sinnhaftigkeit von speziellen Darreichungsformen für bestimmte Patientenkollektive steht überhaupt nicht zur Debatte. Wenn wir hier davon sprächen, dass es um einen Festbetrag von oral flüssigen Darreichungsformen oder oralen Darreichungsformen geht, der abgesenkt werden würde, er für uns aber immer noch eine Wirtschaftlichkeit darstellte, zumindest eine kleine, dann würden wir wahrscheinlich gar nicht hier sitzen. Aber wir sitzen hier, weil das für uns bedeutet: Das Produkt ist nicht mehr wirtschaftlich. Ich möchte überhaupt nicht auf die Tränendrüse drücken. Wie gesagt, wir müssen uns selber sowieso die Frage stellen. Aber dieses Produkt ist durch die Eingruppierung in die Festbetragsgruppe nicht mehr wirtschaftlich und muss vom Markt genommen werden. Dadurch werden natürlich weitere Innovationen, weitere Forschungen auch nicht berücksichtigt. Das ist mir sehr wichtig, weil hier wirklich Tabletten mit oral einzunehmenden Flüssigkeiten verglichen werden. Genau in diesem Fall ist es so, bei dieser Thematik, dass es eben nicht mehr wirtschaftlich ist.

Wir hatten dasselbe Problem bei Montelukast. Da ging es einmal um das Granulat; da wurde abgesenkt. Aber es gab noch Firmen, die es geschafft haben, das Produkt wirtschaftlich darzustellen. Das wäre in diesem Fall nicht mehr möglich. Deswegen sitzen wir hier und probieren, darüber zu sprechen und Sie davon zu überzeugen. Meines Erachtens ist es gar nicht die Diskussion, dass es sinnvoll ist und dass man bestimmte Darreichungsformen für bestimmte Patientenkollektive braucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich habe für mich Folgendes mitgenommen; da war eben so eine Nebenbemerkung, die ich für wichtig hielt, weshalb ich auch die Viskosität

aufgegriffen hatte: Es ist wichtig, dass es eine bestimmte Beschaffenheit ist, die weder zu fest noch zu flüssig sein darf. Das war ein Punkt, bei dem ich eigentlich erwartet hatte, dass Sie draufspringen würden. Das war ein Punkt, der mein „Mörsern und Auflösen in Wasser und dann Herunterkippen“ ein klein bisschen infrage stellt; ich muss jetzt meine eigene Eingangsbemerkung an der Stelle selbst zu widerlegen versuchen. Darüber muss man einfach noch einmal nachdenken. Die Fragestellung der Schrittinovation und Wirtschaftlichkeit jetzt für Sie im Einzelfall ist ein Gesichtspunkt, der für uns zugegebenermaßen nicht der entscheidende Punkt ist; vielmehr haben wir die Patientenversorgung im Blick zu behalten. Das ist der entscheidende Punkt. – Wenn Sie möchten, können Sie darauf eingehen. – Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Mich würde einmal Folgendes interessieren: Ist denn bekannt, wie gemörsertes Simvastatin schmeckt, ob das jetzt so übel schmeckt, dass man das nicht schlucken kann, und stattdessen der Saft so viel besser? Das wäre ja unter Umständen auch ein Argument, wenn man das jetzt in einem Geschmack kriegt, wo man sagt, das ist erträglicher. Ansonsten bedeutet es aber, es müsste gemörsert so übel schmecken, dass man sagt, das ist nicht zumutbar. Ist da etwas bekannt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Zöller.

Herr Zöller (InfectoPharm): Beim Simvastatin gibt es 27 verschiedene Präparate, die wir nicht alle durchgekostet haben. Es gibt natürlich auch verschiedene Hilfsmittel. Es gibt aber Präparate, bei denen es ganz klar ist. Zum Beispiel können Sie ein Cefuroxim, wenn es nicht ummantelt ist oder so etwas, nicht zu sich nehmen. Da gibt es ganz viele andere Wirkstoffe, bei denen es einfach keine Alternative gibt.

Noch einmal etwas zu dem Mörsern: Es geht nicht nur um die ideale Viskosität, sondern auch um das Volumen, das genommen wird. Es gibt ein Volumen, was ideal ist: 5 ml pro Einmalgabe ist ein ideales Volumen, mit dem man es einnimmt. Das kann man natürlich mit einer Dosierung und mit einer Konzentration eines Saftes auch ideal darstellen. – Eine Geschmacksverbesserung ist als Suspension denkbar, jedoch sehr aufwendig in der Entwicklung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Poß, bitte.

Herr Poß (BAH): Ich sehe natürlich auch beim Mörsern, was in der Praxis möglich ist und in manchen Fachinfos steht. In der Praxis sehe ich aber folgendes Problem: Gerade in Altenheimen stellt sich die Frage, ob so fein gemörsert ist, wie es wirklich notwendig ist, um die Homogenität, um praktisch die pulverige Konsistenz und damit auch die gewünschte Zielviskosität zu erreichen, die für den Patienten optimal ist. Ich denke, wenn es im Altenheim schnell gehen muss, dann ist das ein Problem. Wenn wir eine große Korngröße und unregelmäßige Körner haben, dann kann das durchaus schon eine Aspiration triggern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Ich gehe jetzt zunächst einmal davon aus, dass etwas, wenn es in der Fachinformation steht, auch so gemacht wird, wie es darin steht. Dass das manchmal nicht der Realität entspricht, wissen wir alle. Wir kennen ja eine ganze Reihe von Dingen, bei denen wir uns auch nicht immer so verhalten, wie es in den entsprechenden Regelungen steht.

Aber jetzt kommen wir in den Bereich des Spekulativen, wenn wir jetzt sagen, was wäre, wenn – – und wenn dann auch noch die Nachtschwester Else krank ist, wird es ganz schwierig. Also, es kann auch sein, dass einer den Saft nicht regelmäßig verabreicht – das kann auch passieren; das soll auch schon einmal vorgekommen sein – oder es überdosiert oder unterdosiert oder Gott weiß was. – Gut. Es gibt keine weiteren Fragen. Möchten Sie noch einmal zusammenfassend etwas sagen? – Eigentlich haben wir alles, nicht?

(Zustimmung der Anzuhörenden)

– Okay. Dann ist die Anhörung beendet. – Danke, dass Sie da waren, Herr Rudolph, Herr Zöllner. Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 10.46 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Vom 16. März 2017

Inhalt

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 9. August 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 9. August 2016 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Olanzapin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)
 - HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Eingruppierung Darreichungsform)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland e.V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 2. September 2016 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 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 das Original einer beglaubigten 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.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

4. Oktober 2016

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 9. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2016-07)

Datum:
2. September 2016

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2016-07

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden.

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Olanzapin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)
 - o HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Eingruppierung Darreichungsform)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.07.2016) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

4. Oktober 2016

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

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 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 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 das Original einer beglaubigten 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.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) 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. Verfahrensnummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 9. August 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

- I. In Anlage IX wird die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	HMG-CoA-Reduktasehemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
	Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
	Lovastatin	27,2
	Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3
	Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1

	Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5
	Simvastatin	29,8
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmdoubletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen, Tabletten“	

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 9. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 9. August 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	4
4. Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

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

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	HMG-CoA-Reduktasehemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
	Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
	Lovastatin	27,2
	Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3
	Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
	Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5

Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen, Tabletten“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Suspension zum Einnehmen“ mit der sich daraus ergebenden Anpassung der Gruppenbeschreibung

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC-Code C10AA), die durch Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase die Cholesterolsynthese hemmen. In der Leber werden kompensatorisch vermehrt LDL-Rezeptoren exprimiert.

Alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 haben eine gemeinsame b-, d-Dihydroxy-n-Carbonsäure-Struktur sowie eine gemeinsame molekulare räumliche Struktur, die die spezifische Interaktion Wirkstoff-Enzym ermöglicht.

Sie weisen somit eine vergleichbare chemische Grundstruktur auf und ihnen ist ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten HMG-CoA-Reduktasehemmer aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 über die Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.08.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer 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.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 9. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform sowie Anpassung der Gruppenbeschreibung

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
HMG-CoA-Reduktasehemmer Gruppe: 1 Wirkstoff Simvastatin	Suspension zum Einnehmen	8 mg = 0,3 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	150	SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml	Infectopharm

Anlage

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, **Suspension zum Einnehmen**, Tabletten *

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
Lovastatin	27,2
Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3 **
Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5
Simvastatin	29,8

Wirkstoff	Simvastatin
Präparat	SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml
Hersteller	Infectopharm
Darreichungsform	Suspension zum Einnehmen
Einzelwirkstärke	8 mg = 0,3 wvg
Packungsgröße	150

* 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: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

** Die Vergleichsgröße ist am 06.07.2016 in Kraft getreten.

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Gruppe: 1

Stufe 2

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

orale, abgeteilte Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Tabletten

Einzelwirkstoff

Kürzel

Vergleichsgröße

Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	AVSN	27,9
Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	FVSN	53,9
Lovastatin	LVSN	27,2
Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	PTSN	zurzeit nicht besetzt
Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	PVSN	27,1
Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	RVSN	12,5
Simvastatin	SVSN	29,8

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,2	30	11,52	11,36
0,2	50	11,94	11,66
0,2	100	13,02	12,42
0,3	30	11,80	11,57
0,3	50	12,42	11,98
0,3	84	13,49	12,73
0,3	98	13,96	13,07
0,3	100	14,04	13,11
0,4	20	11,69	11,47
0,4	30	12,08	11,75
0,4	50	12,89	12,30
0,4	100	15,03	13,82

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,7	20	12,20	11,83
0,7	28	12,73	12,21
0,7	30	12,89	12,30
0,7	42	13,72	12,90
0,7	49	14,22	13,26
0,7	50	14,28	13,30
0,7	98	17,87	15,82
0,7	100	18,03	15,91
0,8	30	13,14	12,51
0,8	100	19,03	16,61
1	30	13,69	12,88
1	50	15,70	14,27
1	100	21,00	17,98
1,1	20	12,89	12,30
1,1	30	13,93	13,05
1,1	50	16,16	14,60
1,1	100	21,99	18,69
1,3	28	14,22	13,26
1,3	30	14,48	13,42
1,3	42	16,02	14,52
1,3	49	16,95	15,15
1,3	50	17,08	15,26
1,3	98	23,69	19,88
1,3	100	23,97	20,08
1,4	20	13,40	12,67
1,4	30	14,73	13,63
1,4	50	17,53	15,57
1,4	100	24,95	20,77
1,5	30	15,01	13,80
1,5	50	17,99	15,90
1,5	100	25,94	21,46
1,6	30	15,28	13,97
1,6	100	26,93	22,15

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
2	30	16,31	14,71
2	50	20,31	17,52
2	100	30,87	24,89
2,2	30	16,85	15,09
2,2	50	21,23	18,16
2,2	100	32,82	26,28
2,7	30	18,17	16,02
2,7	50	23,53	19,77
2,7	98	37,14	29,30
2,7	100	37,73	29,71
2,9	30	18,69	16,37
2,9	50	24,45	20,41
2,9	100	39,69	31,07
3,2	30	19,48	16,93

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11284584	SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ...	150	SUS	Infectopharm	+	53,33	75,49	--

SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ml Suspension z.Einn.

150 ml INFEC

P 11 284 584 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Messlöffel (5 ml Saft) enthält:**

-  Simvastatin 40 mg (Wirkstoff)
-  Methyl-4-hydroxybenzoat 9 mg (Hilfsstoff)
-  Ethyl-4-hydroxybenzoat 2 mg (Hilfsstoff)
-  Propyl-4-hydroxybenzoat 0,8 mg (Hilfsstoff)
-  Propylenglycol (Hilfsstoff)
-  Aluminium-Magnesium-silicat (Hilfsstoff)
-  Carmellose natrium (Hilfsstoff)
-  Simeticon-Emulsion 30% (Hilfsstoff)
-  Citronensäure monohydrat (Hilfsstoff)
-  Dinatriumhydrogenphosphat (Hilfsstoff)
-  Natriumdodecylsulfat (Hilfsstoff)
-  Acesulfam kalium (Hilfsstoff)
-  Butylhydroxyanisol (Hilfsstoff)
-  Limetten-Aroma (Hilfsstoff)
-  entspricht: Isopropanol
-  Wasser, gereinigtes (Hilfsstoff)

SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ml Suspension z.Einn.

150 ml INFEC

P 11 284 584 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbiernummer	13590
Name	Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	INFEC
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Infectopharm

Bereich	Hauptadresse
Straße	Von-Humboldt-Str. 1
Ort	64646 Heppenheim
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 62 52/ 95 70 00
Telefax	0 62 52/ 95 88 44
E-Mail	kontakt@infectopharm.com
Internet	www.infectopharm.com

Bereich	Auftragsannahme
Telefon	0 62 52/ 95 84 40
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	verkauf@infectopharm.com

Bereich	Distribution Angebot und Preise für Kliniken
Telefon	0 62 52/ 95 76 00
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	angebote@infectopharm.com

Bereich	Retouren
Telefon	0 62 52/ 95 84 40
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	verkauf@infectopharm.com

Bereich	Kunden-Service Hotline
Telefon	08 00/ 1 13 64 64

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen

Simvastatin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 8 mg Simvastatin (40 mg/5 ml)

Sonstige Bestandteile: 1 ml enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) 1,8 mg, Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) 0,4 mg und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) 0,16 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Eine weiße bis cremefarbene Suspension mit Limonengeschmack und -geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend sind.

Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und anderer kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Dosierungsbereich beträgt 5-80 mg/Tag (0,625-10 ml) zum Einnehmen als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg/Tag (10 ml) als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-(10-ml-)Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihre Behandlungsziele bei niedrigeren Dosen nicht erreichten und wenn der Nutzen die möglichen Risiken voraussichtlich übertrifft (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die vorliegende Darreichungsform sollte nicht für Dosen von 20 mg oder weniger angewendet werden. Für Dosen von 20 mg oder weniger sollte die Darreichungsform 20 mg/5 ml angewendet werden.

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden, die während der Behandlung mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10-20 mg/Tag (1,25-2,5 ml) als Einzeldosis am Abend. Bei Patienten, die eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C; mehr als 45 %) benötigen, kann die Behandlung mit 20-40 mg/Tag (2,5-5 ml) als Einzeldosis am Abend eingeleitet werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Auf der Grundlage der Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Dosierung von Simvastatin 40 mg/Tag (5 ml) am Abend. SimvaLiquid GeriaSan sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z. B. LDL-Apherese) verabreicht werden oder falls solche Behandlungen nicht verfügbar sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Die übliche Dosis von SimvaLiquid GeriaSan beträgt bei Patienten mit hohem Risiko für koronare Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) 20 bis 40 mg/Tag (2,5-5 ml) als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und Bewegung begonnen werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Begleittherapie

SimvaLiquid GeriaSan ist sowohl alleine wirksam als auch in Kombination mit Gallensäure-Komplexbildner. Die Verabreichung sollte entweder mehr als 2 Stunden vor oder mehr als 4 Stunden nach Gabe eines Gallensäure-Komplexbildners durchgeführt werden.

Bei Patienten, die SimvaLiquid GeriaSan begleitend zu anderen Fibraten als Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, sollte die Dosis von SimvaLiquid GeriaSan 10 mg/Tag (2,5 ml) nicht überschreiten. Bei Patienten, denen Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem begleitend zu SimvaLiquid GeriaSan verabreicht wird, sollte die Dosis von SimvaLiquid GeriaSan 20 mg/Tag (5 ml) nicht überschreiten. (Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.)

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz sollten keine Dosisänderungen notwendig sein.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <30 ml/min) sollten Dosierungen über 10 mg/Tag (1,25 ml) sorgfältig erwogen und – falls als notwendig erachtet – vorsichtig umgesetzt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche (Jungen im Tanner-Stadium II und höher und Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche; im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche empfohlene Anfangsdosis 10 mg (1,25 ml) einmal täglich am Abend. Kinder und Jugendliche sollten vor Einleitung der Simvastatinbehandlung auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden. Diese Diät sollte während der Simvastatinbehandlung fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosierungsbereich beträgt 10-40 mg/Tag (1,25 ml bis 5 ml); die empfohlene Maximaldosis beträgt 40 mg/Tag (5 ml). Die Dosen sollten gemäß dem empfohlenen Behandlungsziel individualisiert werden; siehe dazu auch die Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Anpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Simvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Begleitende Verabreichung starker CYP3A4-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmer [wie Nelfinavir], Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Begleitende Verabreichung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Simvastatin, wie andere Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, verursacht gelegentlich Myopathie, die sich als Muskelschmerz, Druckschmerz oder Schwäche zeigt, mit Kreatinkinase-Werten über dem Zehnfachen des oberen Normalwertes (ULN). Myopathie erfolgt manchmal in Form von Rhabdomyolyse, mit oder ohne akutes Nierenversagen infolge von Myoglobinurie; sehr selten sind Todesfälle aufgetreten. Das Risiko für Myopathie wird durch hohe Werte von Wirkstoffen mit hemmender Wirkung gegen HMG-CoA-Reduktase im Blutplasma erhöht.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist das Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien, die 41.413 Patienten enthält, die mit Simvastatin behandelt wurden, waren 24.747 (ungefähr 60 %) in Studien mit einer medianen Nachkontrollzeit von mindestens 4 Jahren aufgenommen; die Inzidenz der Myopathie betrug ungefähr 0,03 %, 0,08 % bzw. 0,61 % bei 20, 40 beziehungsweise 80 mg/Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige Arzneimittel mit Wechselwirkungen wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie, in der Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelt wurden (mittlere Nachkontrollzeit 6,7 Jahre), betrug die Inzidenz für Myopathie ungefähr 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % für Patienten mit 20 mg/Tag.

Ungefähr die Hälfte der Fälle mit Myopathie trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz der Myopathie während jedes folgenden Behandlungsjahres betrug ungefähr 0,1 %. (Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.).

Das Risiko für Myopathie ist größer bei Patienten unter Simvastatin 80 mg im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-C-senkender Wirksamkeit. Daher sollte die 80-mg-(20-ml-)Dosis Simvastatin nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen angewendet werden, die ihre Behandlungsziele bei niedrigeren Dosen nicht erreichten und wenn der Nutzen die möglichen Risiken voraussichtlich übertrifft. Bei Patienten, die Simvastatin 80 mg (20 ml) einnehmen und für die ein interagierender Wirkstoff benötigt wird, sollte eine niedrigere Dosis von Simvastatin oder ein alternatives Statin-basiertes Regime mit geringerem Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen angewendet werden (siehe nachstehend *Maßnahmen zur Verringerung des Risikos der Myopathie, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wird* und Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Kreatinkinase-Messung

Kreatinkinase (CK) sollte weder nach anstrengender Bewegung gemessen werden noch beim Vorhandensein einer plausiblen alternativen Ursache für CK-Erhöhung, da dies die Interpretation der Werte erschwert. Wenn die CK-Werte zu Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollten die Werte innerhalb der folgenden 5 bis 7 Tage erneut gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor der Behandlung

Alle Patienten, bei denen Therapie mit Simvastatin eingeleitet wird oder deren Simvastatindosis erhöht wird, müssen auf das Risiko für Myopathie hingewiesen werden. Sie müssen darüber informiert werden, dass sie alle ungeklärten Muskelschmerzen, Druckschmerzen und Schwächen berichten.

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Referenzausgangswert festzulegen, sollte bei folgenden Sachverhalten vor Beginn einer Behandlung ein CK-Wert gemessen werden:

- Ältere (im Alter von ≥ 65 Jahren)
- Frauen
- Nierenfunktionsstörung
- Nicht eingestellte Schilddrüsenunterfunktion
- Persönliche oder familiäre Vorgeschichte erblicher Muskelerkrankungen
- Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch.

Bei solchen Sachverhalten sollte das Behandlungsrisiko gegen den möglichen Nutzen abgewogen werden. Darüber hinaus wird klinische Überwachung empfohlen. Wenn ein Patient zuvor unter Fibrat- oder Statinbehandlung an einer Muskelerkrankung litt, sollte die Behandlung mit einem anderen Arzneimittel aus dieser Gruppe nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Wenn die CK-Werte zu Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Während der Behandlung

Wenn unter Behandlung mit einem Statin Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte des Patienten gemessen werden. Wenn diese Werte deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$) und keine anstrengende Bewegung stattfand, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Wenn die Muskelsymptome schwerwiegend sind und jeden Tag Beschwerden verursachen, sogar dann wenn die CK-Werte $< 5 \times \text{ULN}$ sind, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Wenn aus einem anderen Grund Myopathie vermutet wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei Rückgang der Symptome und wenn CK auf Normalwerte zurückgeht, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Statin oder mit einem alternativen Statin mit der niedrigsten Dosis und mit strenger Überwachung erwogen werden.

Bei Patienten, die auf die 80-mg-Dosis titriert wurden, wurde eine höhere Myopathierate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Regelmäßige CK-Messungen werden empfohlen, da sie vielleicht nützlich zur Erkennung von subklinischen Fällen von Myopathie sind. Allerdings gibt es keine Gewissheit, dass eine solche Überwachung Myopathie verhindern wird. Die Therapie mit Simvastatin sollte ein paar Tage vor planbaren größeren Operationen und wenn eine größere medizinische oder chirurgische Behandlung hinzukommt vorübergehend abgesetzt werden.

Maßnahmen zur Verringerung des Risikos der Myopathie, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wird (siehe auch Abschnitt 4.5)

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist beträchtlich erhöht, wenn Simvastatin sowohl begleitend zu starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer [wie Nelfinavir] und Nefazodon) als auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Diese Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist durch die begleitende Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Dosen von Simvastatin ebenfalls erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die begleitende Verabreichung von Fusidinsäure zusammen mit Statinen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Infolgedessen darf hinsichtlich CYP3A4-Hemmern Simvastatin nicht zusammen mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmern (wie Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Wenn die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidlich ist, muss die Therapie mit Simvastatin solange ausgesetzt werden.

Darüber hinaus ist bei der Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, schwächeren CYP3A4-Hemmern (Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem) Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Die begleitende Einnahme von Grapefruitsaft mit Simvastatin sollte vermieden werden.

Simvastatin darf nicht zusammen mit Gemfibrozil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Risikos von Myopathie und Rhabdomyolyse sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit anderen Fibraten – außer Fenofibrat – einnehmen. (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.5.) Vorsicht ist geboten, wenn Fenofibrat mit Simvastatin verschrieben wird, da jeder Wirkstoff alleine Myopathie verursachen kann.

Die Anwendung von Simvastatin in Dosen höher als 20 mg täglich sollte in Kombination mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Patienten können ein erhöhtes Risiko für Myopathie aufweisen, wenn sie andere Arzneimittel mit der Kennzeichnung einer mäßig-hemmenden Wirkung auf CYP3A4 begleitend zu Simvastatin – besonders höhere Simvastatindosen – einnehmen.

Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) in Zusammenhang gebracht, die bei alleiniger Verabreichung jeweils Myopathie verursachen können.

Ärzte, die die Kombinationstherapie von Simvastatin mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, in Erwägung ziehen, sollten mögliche Nutzen und Risiken sorgfältig abwägen. Sie sollten die Patienten sorgfältig auf alle Zeichen und Symptome von Muskelschmerz, Druckschmerz oder Schwäche überwachen, besonders während der ersten Monate der Therapie und wenn die Dosis eines der Arzneimittel erhöht wird.

In einer Zwischenanalyse einer laufenden klinischen Ergebnisstudie identifizierte ein unabhängiges Komitee zur Überwachung der Sicherheit eine höher als erwartete Inzidenz für Myopathie bei chinesischen Patienten, die Simvastatin 40 mg und Nikotinsäure 2000 mg/Laropiprant 40 mg einnahmen. Deswegen ist bei der Behandlung von chinesischen Patienten Vorsicht geboten, wenn sie mit Simvastatin (besonders Dosen von 40 mg oder höher) und gleichzeitiger Verabreichung von lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, behandelt werden. Weil das Myopathierisiko unter Behandlung mit Statinen dosisabhängig ist, wird die Anwendung von Simvastatin 80 mg zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, bei chinesischen Patienten nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob ein erhöhtes Myopathierisiko bei anderen asiatischen Patienten besteht, die mit Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, behandelt werden.

Falls sich die Kombination als notwendig erweist, sollten Patienten unter Fusidinsäure und Simvastatin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden.

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien traten bei einigen Erwachsenen, die Simvastatin erhielten, anhaltende Erhöhungen (bis > 3 x ULN) der Serumtransaminasen auf.

Wenn bei diesen Patienten die Simvastatinbehandlung unterbrochen oder abgesetzt wurde, fielen die Konzentrationen für die Transaminasen üblicherweise langsam auf die Werte vor der Behandlung.

Es wird empfohlen, vor und nach Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Patienten, die auf die 80-mg-Dosis titriert sind, sollten zusätzlich untersucht werden, und zwar vor der Titrierung, 3 Monate nach Titrierung auf die 80-mg-Dosis und während des ersten Behandlungsjahres regelmäßig (z. B. halbjährlich) danach. Besondere Beachtung sollte Patienten geschenkt werden, die erhöhte Serumtransaminasenwerte entwickeln. Bei diesen Patienten sollten Messungen umgehend wiederholt werden sowie öfter durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenwerte Progression belegen – besonders wenn sie auf 3 x ULN ansteigen und fortbestehen – sollte Simvastatin abgesetzt werden. Es ist zu beachten, dass ALT aus Muskeln austreten kann, daher kann ein Anstieg von ALT zusammen mit CK auf Myopathie hinweisen (siehe *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Das Arzneimittel sollte bei Patienten, die erhebliche Mengen von Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei anderen lipidsenkenden Wirkstoffen wurden nach Therapie mit Simvastatin mäßige (< 3 x ULN) Erhöhungen der Serumtransaminasen berichtet. Diese Änderungen traten bald nach Einleitung der Simvastatintherapie auf, waren oft vorübergehend, wurden durch keinerlei Symptome begleitet und die Unterbrechung der Behandlung war nicht erforderlich.

Diabetes mellitus

Es bestehen Hinweise, dass alle Statine den Blutzucker erhöhen und bei einigen Patienten, die für künftigen Diabetes hoch gefährdet sind, einen Hyperglykämiewert erzeugen können, bei dem Diabetesversorgung durch medizinisches Fachpersonal angebracht ist. Gegenüber diesem Risiko überwiegt jedoch die Senkung des Gefäßrisikos bei Gabe von Statinen und sollte daher kein Grund für die Beendigung der Statinbehandlung sein. Gefährdete Patienten (Nüchtern glukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß nationalen Richtlinien überwacht werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurde in Ausnahmefällen bei einigen Statinen von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, besonders bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Die gezeigten Merkmale können Dyspnoe, nicht-produktiven Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) beinhalten. Wenn bei einem Patienten Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung besteht, sollte die Statintherapie abgesetzt werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei männlichen Jugendlichen mit Tanner-Stadium II und höher und bei Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche bewertet. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das ähnlich demjenigen der mit Placebo behandelten Patienten war. **Dosen von mehr als 40 mg wurden in dieser Population nicht untersucht.** In dieser begrenzten kontrollierten Studie gab es weder bei männlichen noch bei weiblichen Jugendlichen eine nachweisbare Wirkung auf das Wachstum oder die sexuelle Reifung, noch auf die Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus bei Mädchen. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1.) Jugendliche Frauen unter Simvastatintherapie sollten zu geeigneten Methoden der Empfängnisverhütung beraten werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Bei Patienten im Alter unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit für Behandlungsdauern von mehr als 48 Wochen nicht untersucht. Die Langzeitwirkungen auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung sind unbekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten im Alter unter 10 Jahren noch bei Kindern vor der Pubertät noch bei Mädchen vor der Menarche untersucht.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216). Diese sonstigen Bestandteile können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei alleiniger Gabe Myopathie verursachen können

Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, ist während begleitender Verabreichung von Fibraten erhöht. Darüber hinaus besteht eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Gemfibrozil, die zu erhöhten Blutplasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe nachstehend *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* und Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei begleitender Verabreichung von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keinen

Nachweis, dass das Myopathierisiko die Summe der Einzelrisiken jedes Wirkstoffes überschreitet. Für andere Fibrate liegen keine geeigneten Daten zur Pharmakovigilanz und Pharmakokinetik vor. Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Verschreibungsempfehlungen für interagierende Wirkstoffe sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst (weitere Einzelheiten sind im Text aufgeführt; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen mit erhöhtem Risiko von Myopathie/Rhabdomyolyse	
Interagierende Wirkstoffe	Verschreibungsempfehlungen
Starke CYP3A4-Hemmer: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Hemmer (z. B. Nelfinavir) Nefazodon Ciclosporin Danazo Gemfibrozil	Darf nicht zusammen mit Simvastatin angewendet werden
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine tägliche Dosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltazem	Eine tägliche Dosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Fusidinsäure	Patienten müssen streng überwacht werden. Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden.
Grapefruitsaft	Die begleitende Einnahme von Grapefruitsaft mit Simvastatin sollte vermieden werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen mit Hemmern von CYP3A4

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Unter Simvastatintherapie erhöhen starke Hemmer von Cytochrom P450 3A4 das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse durch Erhöhung der Konzentration von Wirkstoffen mit hemmender Wirkung gegen HMG-CoA-Reduktase im Blutplasma. Solche Hemmer umfassen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer (wie Nelfinavir) und Nefazodon. Die begleitende Verabreichung von Itraconazol führte zu einer mehr als 10fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure (dem aktiven Betahydroxysäure-Metaboliten). Telithromycin verursachte eine 11fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure.

Sowohl die Kombination mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmern (wie Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon als auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol dürfen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidlich ist, muss die Therapie mit Simvastatin solange ausgesetzt werden. Bei der Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, schwächeren CYP3A4-Hemmern (Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol

Es wurden seltene Fälle von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit begleitender Verabreichung von Simvastatin zusammen mit Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Das Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Ciclosporin besonders zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht; daher darf Ciclosporin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Ciclosporin erhalten. Zwar ist der Wirkmechanismus nicht vollständig verstanden, doch für Ciclosporin wurde gezeigt, dass es die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer vergrößert. Die Vergrößerung der AUC für Simvastatin geht vermutlich teilweise auf die Hemmung von CYP3A4 zurück.

Danazol

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Danazol zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht; daher darf Danazol nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil vergrößert die AUC von Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise durch Hemmung des Pfades der Glukuronidierung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Gemfibrozil darf nicht begleitend verabreicht werden.

Amiodaron

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Amiodaron zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die Simvastatin 80 mg und Amiodaron erhielten, Myopathie berichtet. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Amiodaron erhalten.

Kalziumkanalblocker

- *Verapamil*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Verapamil zusammen mit Simvastatin 40 mg oder 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die begleitende Verabreichung zusammen mit Verapamil zu einer 2,3fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich teilweise aufgrund der Hemmung von CYP3A4. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Verapamil erhalten.

- *Diltiazem*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Diltiazem zusammen mit Simvastatin 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko für Myopathie war bei Patienten, die Simvastatin 40 mg einnahmen, bei begleitender Verabreichung von Diltiazem nicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie verursachte die begleitende Verabreichung von Diltiazem eine 2,7fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich aufgrund der Hemmung von CYP3A4.

Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Diltiazem erhalten.

- *Amlodipin*

Patienten unter begleitender Behandlung von Amlodipin zusammen mit Simvastatin weisen ein erhöhtes Risiko für Myopathie auf. In einer pharmakokinetischen Studie verursachte die begleitende Verabreichung von Amlodipin eine 1,6fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Amlodipin erhalten.

Mittelstarke Hemmer von CYP3A4

Patienten können ein erhöhtes Risiko für Myopathie aufweisen, wenn sie andere Arzneimittel mit der Kennzeichnung einer mäßig-hemmenden Wirkung auf CYP3A4 begleitend zu Simvastatin – besonders höhere Simvastatindosen – einnehmen.

Niacin (Nikotinsäure)

Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) in Zusammenhang gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die begleitende Verabreichung einer Einzeldosis Nikotinsäure Retard (Freisetzung mit abnehmender Geschwindigkeit) 2 g zusammen mit Simvastatin 20 mg zu einer mäßigen Zunahme der AUC von Simvastatin und Simvastatinsäure sowie der C_{\max} der Simvastatinsäurekonzentrationen im Blutplasma.

Fusidinsäure

Das Risiko für Myopathie kann durch die begleitende Verabreichung von Fusidinsäure zusammen mit Statinen, einschließlich Simvastatin, erhöht sein. Vereinzelt wurden bei Gabe von Simvastatin Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden. Wenn es sich als notwendig erweist, sollten Patienten unter Behandlung mit Fusidinsäure und Simvastatin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Die gleichzeitige Einnahme großer Mengen (mehr als 1 Liter täglich) von Grapefruitsaft und Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und von Simvastatin am Abend führte ebenfalls zu einer Erhöhung (1,9fach). Die Einnahme von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Simvastatin sollte daher vermieden werden.

Colchicin

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz gab es bei begleitender Verabreichung von Colchicin und Simvastatin Berichte von Myopathie und Rhabdomyolyse. Bei Patienten, die diese Kombination einnehmen, ist strenge klinische Überwachung geboten.

Rifampicin

Da Rifampicin ein starker Induktor von CYP3A4 ist, kann bei Patienten unter Langzeittherapie mit Rifampicin (z. B. Tuberkulosebehandlung) die Wirksamkeit von Simvastatin verloren gehen. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden war bei begleitender Verabreichung von Rifampicin die Fläche unter der Blutplasma-Konzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure um 93 % verkleinert.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Simvastatin übt keine hemmende Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird nicht erwartet, dass Simvastatin die Blutplasmakonzentrationen von Substanzen beeinflusst, die mittels Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden.

Antikoagulanzen zum Einnehmen

In zwei klinischen Studien – eine an gesunden Probanden und die andere an Hypercholesterinämiepatienten – verstärkte Simvastatin 20-40 mg/Tag die Wirkung von Cumarin-Antikoagulanzen geringfügig: der Blutgerinnungswert (angegeben als Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit oder International Normalized Ratio, INR) stieg von einem Ausgangswert von 1,7 auf 1,8 in der Studie mit gesunden Probanden und von 2,6 auf 3,4 in der Studie mit Patienten. Es wurden sehr selten Fälle von erhöhtem INR berichtet. Bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzen einnehmen, sollte die Prothrombinzeit vor Beginn der Simvastatinbehandlung und häufig genug in der Frühzeit der Therapie bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine bedeutende Änderung der Prothrombinzeit auftritt. Sobald eine gleichbleibende Prothrombinzeit belegt wurde, können die Prothrombinzeiten in Zeitabständen überwacht werden, die üblicherweise für Patienten unter Cumarin-Antikoagulanzen empfohlen werden. Wenn die Simvastatindosis verändert oder abgesetzt wird, sollte das gleiche Verfahren wiederholt werden. Es wurde kein Zusammenhang der Simvastatintherapie mit Blutungen oder mit Änderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnehmen, berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

[SimvaLiquid GeriaSan](#) ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben. [SimvaLiquid GeriaSan](#) darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit [SimvaLiquid GeriaSan](#) muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3.).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen darf [SimvaLiquid GeriaSan](#) von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In maximal tolerierten Dosen zeigten sich in der Ratte und im Kaninchen, keine Effekte auf die Fertilität durch Simvastatin (siehe Abschnitt 5.3).

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

SimvaLiquid GeriaSan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sollte mit Hinblick auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beachtet werden, dass nach dem Inverkehrbringen in seltenen Fällen Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten folgender Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Inverkehrbringen berichtet wurden, werden auf der Grundlage ihrer Inzidenzraten eingeteilt, die in großen, Placebo-kontrollierten, klinischen Langzeitstudien – einschließlich HPS (Heart Protection Study, Studie zum Schutz des Herzens) mit 20.536 Patienten und 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, Skandinavische Studie zum Überleben unter Simvastatinbehandlung) mit 4.444 Patienten – auftraten (siehe Abschnitt 5.1). Für HPS wurden nur schwere Nebenwirkungen sowie Myalgie und Erhöhungen der Werte von Serumtransaminasen und Kreatinkinase dokumentiert. Für 4S wurden alle nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen dokumentiert. Diese Nebenwirkungen werden als „selten“ eingestuft, wenn die Inzidenzraten von Simvastatin in diesen Studien geringer als oder ähnlich wie die Inzidenzraten unter Placebo waren und ähnliche, in begründetem ursächlichen Zusammenhang stehende, spontan berichtete Ereignisse aufwiesen.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1), die 20.536 Patienten umfasste, die mit Simvastatin 40 mg/Tag (n = 10.269) oder Placebo (n = 10.267) behandelt wurden, waren die Sicherheitsprofile zwischen den mit Simvastatin behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten über den Durchschnitt der 5 Jahre der Studie vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund der Nebenwirkungen waren vergleichbar (4,8 % bei den mit Simvastatin behandelten Patienten im Vergleich zu 5,1 % bei den mit Placebo behandelten Patienten). Die Inzidenz der Myopathie betrug weniger als 0,1 % bei den mit Simvastatin 40 mg behandelten Patienten. Erhöhte Werte für Transaminasen (> 3 x ULN, durch Wiederholungsuntersuchungen bestätigt) traten bei 0,21 % (n = 21) der mit Simvastatin behandelten Patienten auf im Vergleich zu 0,09 % (n = 9) der mit Placebo behandelten Patienten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten: Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerz, Parästhesie, Schwindel, periphere Neuropathie

Sehr selten: Erinnerungsvermögen eingeschränkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Verstopfung, Bauchschmerz, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis/Gelbsucht

Sehr selten: Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Selten: Myopathie* (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe

*In einer klinischen Studie trat Myopathie häufig bei den mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelten Patienten auf im Vergleich zu den mit 20 mg/Tag behandelten Patienten (1,0 % gegenüber 0,02 %) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nicht bekannt: Tendinopathie, manchmal kompliziert durch Riss

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Nicht bekannt: Erektionsstörung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Asthenie

Es gab seltene Berichte über eine scheinbare Überempfindlichkeit, die einige der folgenden Beschwerden beinhaltete: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgie rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, ESR erhöht, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Hitzegefühl, Dyspnoe und Unwohlsein.

Untersuchungen:

Selten: Erhöhte Serumtransaminasewerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, γ -Glutamyltranspeptidase) (siehe Abschnitt 4.4 *Wirkungen auf die Leber*), erhöhter Wert der alkalischen Phosphatase; erhöhte Serumwerte der Kreatinkinase (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einigen Statinen wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Gedächtnisverlust
- sexuelle Funktionsstörung
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Risikofaktoren ab (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Vorgeschichte von Hypertonie).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

In einer 48-wöchigen Studie mit Kindern und Jugendlichen (Jungen im Tanner-Stadium II und höher und Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche) im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n=175) war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Allgemeinen ähnlich zu dem Profil der mit Placebo behandelten Gruppe. Die Langzeitwirkungen auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung sind unbekannt. Es liegen zurzeit keine ausreichenden Daten nach einem Jahr der Behandlung vor. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.)

4.9 Überdosierung

Bisher wurden einige Fälle von Überdosierung berichtet; die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich ohne Folgeschäden. Es gibt keine spezifische Behandlung im Fall der Überdosierung. In diesem Fall sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
ATC-Code: C10A A01

Nach oraler Einnahme, wird Simvastatin - ein inaktives Lakton - in der Leber zu der entsprechenden aktiven Betahydroxysäure-Form hydrolysiert, die eine starke Wirkung bei der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase) ausübt. Dieses Enzym katalysiert die Konversion von HMG-CoA zu Mevalonat, ein früher und geschwindigkeitsbegrenzender Schritt in der Biosynthese von Cholesterin. Für Simvastatin wurde gezeigt, dass es sowohl normale als auch erhöhte LDL-Cholesterin(LDL-C)-Konzentrationen reduziert. LDL wird aus VLDL (Lipoprotein sehr geringer Dichte) gebildet und vorwiegend durch den hochaffinen LDL-Rezeptor abgebaut. Der Mechanismus der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin kann sowohl die Verringerung der VLDL-Cholesterin(VLDL-C)-Konzentration als auch die Induktion des LDL-Rezeptors beinhalten, was zu verringerter Produktion und erhöhtem Abbau des LDL-C führt. Während der Behandlung mit Simvastatin fällt die Konzentration von Apolipoprotein B ebenfalls deutlich. Darüber hinaus findet durch Simvastatin eine mäßige Erhöhung von HDL-C (HDL: Lipoproteine hoher Dichte) und Verringerung von TG statt. Als Ergebnis dieser Änderungen sind das Verhältnis von Gesamt-C zu HDL-C und das Verhältnis von LDL-C zu HDL-C verkleinert.

Starke Gefährdung für koronare Herzerkrankung (KHK) oder bestehende koronare Herzerkrankung

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Wirkungen der Therapie mit Simvastatin bei 20.536 Patienten (im Alter von 40 bis 80 Jahren) mit und ohne Hyperlipidämie sowie mit koronarer Herzerkrankung, anderer arterieller Verschlusskrankheit oder Diabetes mellitus bewertet. In dieser Studie wurden über eine durchschnittliche Dauer von 5 Jahren 10.269 Patienten mit Simvastatin 40 mg/Tag und 10.267 Patienten mit Placebo behandelt. Zu Studienbeginn wiesen 6.793 Patienten (33 %) LDL-C-Werte unter 116 mg/dl auf; 5.063 Patienten (25 %) wiesen Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl auf und 8.680 Patienten (42 %) wiesen Werte von mehr als 135 mg/dl auf.

Die Behandlung mit Simvastatin 40 mg/Tag reduzierte im Vergleich mit Placebo das Risiko der Mortalität aus jedem Grund signifikant (1328 [12,9 %] für Simvastatin-behandelte Patienten gegenüber 1507 [14,7 %] für Patienten unter Placebo; $p = 0,0003$). Dies war auf eine Senkung der Herztodrate von 18 % zurückzuführen (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolute Risikoreduktion von 1,2 %). Die Senkung der nicht-gefäßbedingten Todesfälle erreichte nicht die statistische Signifikanz. Simvastatin verminderte auch das Risiko schwerwiegender Koronarereignisse (ein kombinierter Endpunkt, der nicht-tödlichen Myokardinfarkt [MI] oder Todesfall aufgrund KHK beinhaltet) um 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin reduzierte die Notwendigkeit für Eingriffe wegen koronaren

Revaskularisierungen (einschließlich Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane transluminale Koronarangioplastie) um 30 % ($p < 0,0001$) und für Eingriffe wegen peripheren oder anderen nicht-koronaren Revaskularisierungen um 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin reduzierte das Risiko für Schlaganfall um 25 % ($p < 0,0001$) und zwar aufgrund einer Senkung der ischämischen Schlaganfällen um 30 % ($p < 0,0001$). Darüber hinaus reduzierte Simvastatin in der Untergruppe der Patienten mit Diabetes das Risiko für die Entstehung makrovaskulärer Komplikationen, einschließlich der Eingriffe wegen peripheren Revaskularisierungen (Operation oder Angioplastie), Amputationen der unteren Extremitäten oder offenen Beinen um 21 % ($p = 0,0293$). Die proportionale Senkung der Ereignisrate war in jeder Untergruppe der untersuchten Patienten ähnlich, einschließlich jener ohne Koronarerkrankung aber mit zerebrovaskulärer oder peripherer Arterienerkrankung; dies betraf Männer und Frauen, jene im Alter unter oder über 70 Jahren bei Aufnahme in die Studie, Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Hypertonie und besonders jene mit LDL-Cholesterin bei Einschluss unter 3,0 mmol/l.

In der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) wurde die Auswirkung der Therapie mit Simvastatin auf die Gesamt-Mortalität bei 4.444 Patienten mit KHK und Gesamtcholesterin zu Studienbeginn von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) bewertet. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden die Patienten mit Angina oder vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) mit Diät, Regelversorgung und entweder Simvastatin 20-40 mg/Tag ($n = 2.221$) oder Placebo ($n = 2.223$) über eine mediane Dauer von 5,4 Jahren behandelt. Simvastatin reduzierte das Sterberisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion von 3,3 %). Das Sterberisiko aufgrund KHK war um 42 % reduziert (absolute Risikoreduktion von 3,5 %). Simvastatin verminderte auch das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigte und stumme nicht tödliche MI) zu erleiden um 34 %. Darüber hinaus reduzierte Simvastatin signifikant das Risiko tödlicher plus nicht tödlicher zerebrovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken) um 28 %. Bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) beurteilte die Wirkung der Behandlung mit Simvastatin 80 mg gegenüber 20 mg (mediane Nachkontrollzeit 6,7 Jahre) auf schwerwiegende vaskuläre Ereignisse (definiert als tödliche KHK, nicht-tödlichen MI, Eingriffe zur koronaren Revaskularisation, nicht-tödlicher oder tödlicher Schlaganfall oder Eingriffe zur peripheren Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt. Es gab zwischen den 2 Gruppen keinen signifikanten Unterschied bei der Inzidenz von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen; Simvastatin 20 mg ($n = 1553$; 25,7 %) vs. Simvastatin 80 mg ($n = 1477$; 24,5 %); RR 0,94, 95%-KI: 0,88 bis 1,01. Im Verlauf der Studie betrug der absolute Unterschied für LDL-C zwischen den beiden Gruppen $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Die Sicherheitsprofile waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich, ausgenommen dass die Inzidenz für Myopathie bei Patienten unter Simvastatin 80 mg ungefähr 1,0 % betrug im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten unter 20 mg. Ungefähr die Hälfte der Fälle mit Myopathie trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz der Myopathie während jedes folgenden Behandlungsjahres betrug ungefähr 0,1 %.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

In Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin 10, 20, 40 und 80 mg täglich bei Patienten mit Hypercholesterinämie verglichen, betrug die mittleren Senkungen von LDL-C 30, 38, 41 beziehungsweise 47 %. In Studien an Patienten mit kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie unter Simvastatin 40 mg und 80 mg betrug die medianen Senkungen der Triglyceride 28 beziehungsweise 33 % (Placebo: 2 %) und die mittleren Erhöhungen der HDL-C betrug 13 beziehungsweise 16 % (Placebo: 3%).

Klinische Studien an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 175 Patienten (99 Jungen mit Tanner-Stadium II und höher und 76 Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche)

im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie für 24 Wochen zufällig zu Simvastatin oder Placebo zugewiesen (Basisstudie). Der Einschluss in die Studie erforderte einen Ausgangswert für LDL-C zwischen 160 und 400 mg/dl und mindestens ein Elternteil mit einem LDL-C-Wert von mehr als 189 mg/dl. Die Dosierung von Simvastatin (einmal täglich am Abend) betrug 10 mg für die ersten 8 Wochen, 20 mg für die zweiten 8 Wochen und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Erweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt und erhielten Simvastatin 40 mg oder Placebo.

Simvastatin senkte signifikant die Blutplasmawerte von LDL-C, TG und Apo B. Die Ergebnisse aus der Erweiterung nach 48 Wochen waren vergleichbar zu denen in der Basisstudie. Nach 24 Wochen Behandlungsdauer betrug der mittlere erreichte LDL-C-Wert 124,9 mg/dl (Wertebereich: 64,0-289,0 mg/dl) in der Gruppe mit Simvastatin 40 mg im Vergleich zu 207,8 mg/dl (Wertebereich: 128,0-334,0 mg/dl) in der Placebogruppe.

Nach 24 Wochen Behandlung mit Simvastatin (mit zunehmender Dosierung von 10, 20 und bis 40 mg täglich in 8-wöchigen Intervallen), senkte Simvastatin den mittleren LDL-C-Wert um 36,8 % (Placebo: 1,1 % Erhöhung vom Ausgangswert), Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %) und mediane TG-Werte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) und erhöhte die mittleren HDL-C-Werte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Der Langzeitnutzen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist nicht bekannt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 40 mg täglich wurde bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Die Langzeit-Wirksamkeit der Simvastatintherapie in der Kindheit zur Senkung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Simvastatin ist ein inaktives Lakton und wird *in vivo* rasch zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert, einem starken Hemmer der HMG-CoA-Reduktase. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt. Die Hydrolyserate im menschlichen Blutplasma ist dagegen sehr langsam.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Erwachsenen beurteilt. Es liegen keine Daten über pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen vor.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt (sofortigen Abbau) in der Leber. Diese hepatische Extraktion ist abhängig von der Leberdurchblutung. Die Leber ist der Hauptwirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure für den großen Blutkreislauf nach einer eingenommenen Simvastatinosis wurde mit weniger als 5 % der Dosis ermittelt. Die höchste Blutplasmakonzentration von aktiven Hemmern wird ungefähr 1-2 Stunden nach Verabreichung von Simvastatin erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigt die Resorption nicht. Die Pharmakokinetik von Einzel- und Mehrfachdosen von Simvastatin zeigte, dass nach Mehrfachdosen keine Anreicherung des Arzneimittels stattfand.

Verteilung

Die Proteinbindung von Simvastatin und seines aktiven Metaboliten beträgt mehr als 95 %.

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die Hauptmetaboliten von Simvastatin, die im menschlichen Blutplasma auftreten, sind die

Betahydroxysäure und vier zusätzliche aktive Metaboliten. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Simvastatin am Menschen wurden in 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden und 60 % im Stuhl. Die im Stuhl gefundene Menge entspricht sowohl resorbiertem Arzneimittel, das in der Galle ausgeschieden wird, als auch nicht resorbiertem Arzneimittel. Nach einer intravenösen Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit durchschnittlich 1,9 Stunden. Es wurden im Durchschnitt nur 0,3 % der intravenösen Dosis im Urin als Hemmer ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zur Kanzerogenität gibt es für den Patienten keine anderen Risiken als diejenigen, die aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. Bei den höchsten noch verträglichen Dosen sowohl bei Ratten (12,5 mg/kg zweimal am Tag) als auch Kaninchen erzeugte Simvastatin keine Missbildungen des Fetus und wirkte sich nicht auf die Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit oder neonatale Entwicklung aus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)
Propylenglycol (E1520)
Aluminium-Magnesium-Silicat
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E466)
Simeticon-Emulsion 30%
Citronensäure-Monohydrat (E330)
Dinatriumhydrogenphosphat (E339)
Natriumdodecylsulfat
Acesulfam-Kalium (E950)
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (BHA)
Limonen-Aroma [enthält 2-Propanol (Ph.Eur.)]
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach erstem Öffnen: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III)

Verschluss: mit HDPE, EPE-ausgekleideter, originalitäts- und kindergesicherter Verschluss

Dosiervorrichtung: 1,25 ml, 2,5 ml und 5 ml zweiendiger Polystyrol-Löffel

Packungsgröße: 150 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rosemont Pharmaceuticals Ltd.
Rosemont House
Yorkdale Industrial Park
Braithwaite Street
Leeds, West Yorkshire
LS11 9XE
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:
INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

83339.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. Nov. 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

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.

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
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	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/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	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

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

[Hier Angabe Verfahrensnummer]

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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"**

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2016-07)

Datum:
14. Dezember 2016

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- **Festbetragsgruppenbildung**
 - **HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 10. Januar 2017
um 10:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **21. Dezember 2016** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen