

## FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Gerosim G.L. 5 mg - Filmtabletten**

**Gerosim G.L. 10 mg - Filmtabletten**

**Gerosim G.L. 20 mg - Filmtabletten**

**Gerosim G.L. 40 mg - Filmtabletten**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 mg: 1 Filmtablette enthält 5 mg Simvastatin

10 mg: 1 Filmtablette enthält 10 mg Simvastatin

20 mg: 1 Filmtablette enthält 20 mg Simvastatin

40 mg: 1 Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin

Sonstiger Bestandteil: wasserfreie Lactose

5 mg: 1 Filmtablette enthält 79,5 mg wasserfreie Lactose

10 mg: 1 Filmtablette enthält 74,5 mg wasserfreie Lactose

20 mg: 1 Filmtablette enthält 149 mg wasserfreie Lactose

40 mg: 1 Filmtablette enthält 298 mg wasserfreie Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

5 mg: gelbe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, oblong und bikonvex, mit der Prägung „5“ auf der gekerbten Seite und mit der Prägung „SVT“ auf der anderen Seite. Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

10 mg: weiße Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, oblong und bikonvex, mit der Prägung „10“ auf der gekerbten Seite und mit der Prägung „SVT“ auf der anderen Seite. Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

20 mg: weiße Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, oblong und bikonvex, mit der Prägung „20“ auf der gekerbten Seite und mit der Prägung „SVT“ auf der anderen Seite. Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

40 mg: weiße Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, oblong und bikonvex, mit der Prägung „40“ auf der gekerbten Seite und mit der Prägung „SVT“ auf der anderen Seite. Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.

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

#### Kardiovaskuläre Prävention

Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und anderer kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt Pharmakodynamische Eigenschaften).

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der Dosierungsbereich ist 5 – 80 mg Simvastatin pro Tag, verabreicht oral als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich - sollten in Abständen von mindestens vier Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg Simvastatin 1mal täglich als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen. Die Filmtabletten sollten unabhängig von den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden und können geteilt werden.

#### *Hypercholesterinämie*

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Gerosim G.L. - Filmtabletten fortsetzen sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 – 20 mg Simvastatin 1mal täglich als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll (mehr als 45%) können mit einer Dosis von 20 – 40 mg Simvastatin 1mal täglich als Einzeldosis am Abend beginnen. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

#### *Homozygote familiäre Hypercholesterinämie*

Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Dosis von Gerosim G.L. – Filmtabletten entweder 40 mg Simvastatin 1mal täglich als Einzeldosis am Abend oder 80 mg Simvastatin auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg am Abend. Gerosim G.L. – Filmtabletten sollten bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) angewendet werden, oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

#### *Kardiovaskuläre Prävention*

Die übliche Dosis von Gerosim G.L. – Filmtabletten für Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt 20 bis 40 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und körperlichem Training begonnen werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich- sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

#### *Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln*

Gerosim G.L. – Filmtabletten sind allein oder in Kombination mit Gallensäurebindern wirksam. Die Einnahme von Gerosim G.L. – Filmtabletten sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäurebinders erfolgen.

Bei Patienten, die Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil, andere Fibrate (außer Fenofibrat) oder lipidsenkende Dosen  $\geq$  1g/Tag) von Niacin gleichzeitig mit Gerosim G.L. – Filmtabletten einnehmen, sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron oder Verapamil gleichzeitig mit Gerosim G.L. – Filmtabletten einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

#### *Dosierung bei Niereninsuffizienz*

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sollten Dosen über 10 mg pro Tag sorgfältig erwogen und, falls erforderlich, mit Vorsicht verordnet werden.

#### *Anwendung bei älteren Patienten*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Anwendung bei Kindern wurde nicht nachgewiesen. Daher werden Gerosim G.L. – Filmtabletten nicht für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten empfohlen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Simvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit).
- Gleichzeitige Anwendung von hochwirksamen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitt Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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

#### *Myopathie/Rhabdomyolyse*

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit, oder –schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes) äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist dosisabhängig. In klinischen Studien, in denen die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel ausgeschlossen wurden, lag die Häufigkeit annähernd bei 0,03% unter 20 mg, bei 0,08% unter 40 mg und bei 0,4% unter 80 mg Simvastatin.

#### *Messungen der Kreatinkinase (CK)*

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5 – 7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

#### *Vor Beginn der Therapie*

Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden, oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder –schwäche umgehend mitzuteilen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

- ältere Patienten (> 70 Jahre alt)
- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch.

In solchen Fällen wird eine Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung empfohlen. Die betroffenen Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht begonnen werden. Wenn die CK-Werte signifikant höher als der Ausgangswert sind ( $>$  das 5fache des oberen Normwertes), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

#### *Im Behandlungsverlauf*

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder –krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind ( $>$  das 5fache des oberen Normwertes) ist die Therapie abzusetzen. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte auf den Ausgangswert zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder mit einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Die Therapie mit Simvastatin sollte einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen, sowie bei Eintritt eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

*Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (siehe auch Abschnitt Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).*

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit potenten Inhibitoren von CYP3A4 (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Fibraten, Niacin in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1\text{g/Tag}$ ) oder bei gleichzeitiger Anwendung vom Amiodaron oder Verapamil mit höheren Simvastatindosen (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Auch bei Kombination von Diltiazem und 80 mg Simvastatin besteht ein leicht erhöhtes Risiko.

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon kontraindiziert (siehe Abschnitt Gegenanzeigen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Ciclosporin, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Der Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil oder lipidsenkenden Dosen von Niacin ( $\geq 1\text{g/Tag}$ ) sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Die kombinierte Anwendung von Simvastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko dieser Arzneimittelkombination nicht überwiegt. Vor Gabe von anderen Fibraten (außer Fenofibrat), Niacin, Ciclosporin oder Danazol mit 10 mg Simvastatin pro Tag sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse

erfolgen (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht angebracht, da jedes dieser Arzneimittel auch bei Monotherapie eine Myopathie verursachen kann.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron oder Verapamil sollte vermieden werden, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

#### *Wirkungen auf die Leber*

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die Transaminasenwerte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte ab.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn klinisch angezeigt. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 80 mg eingestellt wurden, sollte eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z. B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die erhöhte Transaminasen entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt werden.

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen.

Wie bei anderen Lipidsenkern wurden unter der Therapie mit Simvastatin mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminasen beobachtet (auf weniger als den dreifachen oberen Normwert). Diese Abweichungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Simvastatin auf, waren häufig vorübergehend und nicht von irgendwelchen Symptomen begleitet; ein Abbruch der Therapie war nicht erforderlich.

#### *Interstitielle Lungenerkrankung*

Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden in Zusammenhang mit einigen Statinen, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet (siehe auch Nebenwirkungen). Folgende Symptome können auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen: Dyspnoe, nichtproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber). Bei Verdacht auf die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung, soll die Therapie mit einem Statin abgebrochen werden.

#### *Lactose-Warnhinweis:*

Patienten mit seltenen angeborenen Störungen wie Galactoseintoleranz, Lapp Lactase-Mangel oder Glucose – Galactose – Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

*Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können*

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten und Niacin (Nikotinsäure; 1g/Tag) erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten Pharmakokinetische Wechselwirkungen sowie Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zu Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung.

## Pharmakokinetische Wechselwirkungen

### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin CYP3A4-Wechselwirkungen*

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin.

Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren und Nefazodon. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatin (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon ist daher kontraindiziert. Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Ciclosporin, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### **Ciclosporin**

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, insbesondere mit höheren Simvastatin-Dosen, erhöht (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Daher sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht von den Patienten überschritten werden, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten. Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, vergrößert Ciclosporin die AUC der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist.

### **Danazol**

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol mit höheren Simvastatin-Dosen erhöht (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### **Gemfibrozil**

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### **Amiodaron und Verapamil**

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron oder Verapamil und Simvastatin in höheren Dosen erhöht (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). In einer laufenden klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet.

Eine Analyse der verfügbaren Daten aus klinischen Studien zeigte eine ca.1%ige Erhöhung des Myopathierisikos bei Patienten, die 40 mg oder 80 mg Simvastatin und Verapamil erhielten. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung von Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron oder Verapamil nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

### **Diltiazem**

Eine Analyse der verfügbaren Daten aus klinischen Studien zeigte eine ca.1%ige Erhöhung des Myopathierisikos bei Patienten, die 80 mg Simvastatin und Diltiazem einnahmen. Unter einer Dosierung von 40 mg Simvastatin wurde das Myopathierisiko nicht durch die gleichzeitige Einnahme mit Diltiazem erhöht (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 40 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

#### **Grapefruitsaft**

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führte ebenso zu einer 1,9fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte deshalb während der Therapie mit Simvastatin vermieden werden.

#### **Orale Antikoagulanzen**

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20 – 40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen vom Typ der Cumarin-Derivate. Die Prothrombinzeit, angegeben in der International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurden sehr seltene Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher sollte bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in häufigen Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, sollte dieselbe Vorgehensweise eingehalten werden. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen, in Zusammenhang gebracht.

#### **Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

Simvastatin übt keine inhibitorische Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird auch keine Wirkung von Simvastatin auf die Plasmakonzentrationen von über CYP 3A4 metabolisierter Substanzen erwartet.

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Gerosim G.L. – Filmtabletten sind während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt Gegenanzeigen)

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 eine 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 können. Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Gerosim G.L. – Filmtabletten oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Gerosim G.L. – Filmtabletten 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. Gerosim G.L. – Filmtabletten dürfen daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Gerosim G.L. – Filmtabletten muss unterbrochen werden bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitt Gegenanzeigen).

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen, dürfen Gerosim G.L. – Filmtabletten von stillenden Frauen nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt Gegenanzeigen).

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

Gerosim G.L. – Filmtabletten haben keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Markteinführung selten über Schwindel berichtet wurde.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeiten der nachfolgend angeführten unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in groß angelegten, plazebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien wie HPS (Heart Protection Study) und 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) mit 20536 bzw 4444 Patienten zugeordnet (siehe Abschnitt Pharmakodynamische Eigenschaften). In HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes, sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert. In 4S wurden alle unten aufgelisteten Ereignisse berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Plazebo entsprachen oder darunter lagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

In HPS (siehe Abschnitt Pharmakodynamische Eigenschaften) erhielten 20536 Patienten entweder 40 mg Simvastatin/Tag (n= 10269) oder Plazebo (n= 10267). Das Sicherheitsprofil der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten war über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren mit dem der Plazebo-Gruppe vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Simvastatin-Gruppe 4,8 % vs. Plazebo-Gruppe 5,1 %). Myopathie trat bei weniger als 0,1 % der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit der Transaminasenerhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert; bestätigt durch eine Wiederholung des Test) betrug 0,21% (n= 21) bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und 0,09 % (n= 9) bei den mit Plazebo behandelten Patienten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

#### Einteilung der Häufigkeiten

Sehr häufig: >1/10, häufig: >1/100, <1/10, gelegentlich: >1/1000, <1/100, selten: >1/10000, <1/1000, sehr selten: <1/10000 einschließlich von Einzelfällen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Anämie

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

Erkrankungen der Leber und Gallenblase:

Selten: Hepatitis/Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Selten: Myopathie, Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Myalgie, Muskelkrämpfe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Asthenie

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: angioneurotisches Ödem, lupusähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Untersuchungen:

Selten: Erhöhungen der Serumtransaminasen (ALT, AST,  $\gamma$ -GT) (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung unter Wirkungen auf die Leber), der alkalischen Phosphatase und der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei manchen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Sexualstörungen
- Depressionen
- Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie.

#### **4.9 Überdosierung**

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin liegen nicht vor. Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer

ATC-Code: C10AA01

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein potenter Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase, ein Enzym, das die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins katalysiert.

Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin, als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt zudem einen mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

### **Hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder bestehende koronare Herzkrankheit**

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Effekte einer Therapie mit Simvastatin an 20536 Patienten (40 – 80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie, mit KHK, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie erhielten über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10269 Patienten 40 mg Simvastatin pro Tag und 10267 Patienten Plazebo. Bei Studienbeginn hatten 6793 (33 %) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5063 (25 %) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8680 (42 %) hatten Werte über 135 mg/dl.

Die Therapie mit 40 mg Simvastatin/Tag reduzierte im Vergleich zu Plazebo das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant (1328 [12,9 %] mit Simvastatin behandelte Patienten vs. 1507 [14,7 %] Patienten unter Plazebo;  $p=0,0003$ ), was auf einer Reduktion der KHK-Mortalität um 18 % beruht (587 [5,7 %] vs. 707 [6,9 %];  $p=0,0005$ ; absolute Risikoreduktion 1,2 %). Die Senkung der Mortalitätsrate nicht kardiovaskulärer Ursache war statistisch nicht signifikant.

Simvastatin senkte ebenfalls das Risiko für schwere koronare Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27 % ( $p<0,0001$ ).

Simvastatin reduzierte erforderliche gefäßchirurgische Eingriffe am Herzen (einschließlich Bypass-OP oder perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) um 30 % ( $p<0,0001$ ), sowie erforderliche periphere und andere nicht koronare revaskularisierende Eingriffe um 16 % ( $p=0,006$ ). Simvastatin senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25 % ( $p<0,0001$ ), was auf einer Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30 % ( $p<0,0001$ ) beruht. Zusätzlich senkte Simvastatin in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließlich peripherer revaskularisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21 % ( $p=0,0293$ ). Die Risikoreduktion durch Simvastatin war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern, älteren oder jüngeren Patienten als 70 Jahre bei Studienbeginn, mit und ohne Hypertonie, und auch besonders jene mit Ausgangswerten von LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.

In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde der Effekt einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4444 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK), sowie Gesamtcholesterinausgangswerten von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) über eine mittlere Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie, sowie entweder Simvastatin 20 – 40 mg/Tag ( $n=2221$ ) oder Plazebo ( $n=2223$ ) therapiert. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion 3,3 %). Das

Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42 % (absolute Risikoreduktion 3,5 %) reduziert. Ebenfalls verminderte Simvastatin das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) zu erleiden um 34 %. Des Weiteren reduzierte Simvastatin das Risiko für tödliche oder nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken) um 28 %. Hinsichtlich der nicht kardiovaskulären Mortalität gab es zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

### **Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Hyperlipidämie**

In Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Simvastatin an Patienten mit Hypercholesterinämie führte eine Behandlung mit 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Simvastatin pro Tag zu mittleren Senkungen von LDL-Cholesterin um 30 %, 38 %, 41 % und 47 %. In Studien zu gemischten Hyperlipidämie führte die Behandlung von 40 mg und 80 mg Simvastatin zu mittleren Senkungen der Triglyzeride um 28 % bzw. 33 % (Plazebo 2 %) und zu mittleren Anstiegen von HDL-Cholesterin um 13 % bzw. 16 % (Plazebo 3 %).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird in vivo schnell zur entsprechenden Betahydroxysäure, einem potenten Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert. Die Hydrolyse findet vor allem in der Leber statt; im menschlichen Plasma verläuft sie sehr langsam.

### *Resorption*

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einer ausgeprägten First-Pass-Extraktion in der Leber- abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5 % der Dosis. Die maximalen Inhibitorkonzentrationen im Plasma traten 1 – 2 Stunden nach der Einnahme auf. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption. Die Pharmakokinetik bei einmaliger und mehrfacher Gabe von Simvastatin zeigte, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt.

### *Verteilung*

Simvastatin und sein aktiver Metabolit sind beim Menschen zu mehr als 95 % an Plasmaproteine gebunden.

### *Elimination*

Simvastatin ist ein Substrat von CYP 3A4 (siehe Abschnitt Gegenanzeigen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin und 60 % in den Fäzes wiedergefunden. Letztere Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit ca. 1,9 Stunden; nur durchschnittlich 0,3 % der i.v. Dosis wurden im Urin als Inhibitoren ausgeschieden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholt verabreichten Dosen, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratte und Kaninchen vertragenen Dosen rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

5 mg: wasserfreie Lactose, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Butylhydroxyanisol, Magnesiumstearat, Talkum, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Titandioxid E 171 und gelbes Eisenoxid E 172.

10 mg: wasserfreie Lactose, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Butylhydroxyanisol, Magnesiumstearat, Talkum, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose und Titandioxid E 171.

20 mg: wasserfreie Lactose, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Butylhydroxyanisol, Magnesiumstearat, Talkum, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose und Titandioxid E 171.

40 mg: wasserfreie Lactose, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Butylhydroxyanisol, Magnesiumstearat, Talkum, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose und Titandioxid E 171.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blister

5 und 10 mg: 10 und 30 Stück

20 und 40 mg: 30 Stück

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

5 mg: 1-25084

10 mg: 1-25088

20 mg: 1-25089

40 mg: 1-25090

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. Oktober 2003 / 25. Oktober 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2010

## **11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.