

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Österreich	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Österreich	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Österreich	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmdabletten	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Bulgarien	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgarien	Cozaar	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Zypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	COZAAR	50MG	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Zypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	COZAAR	100MG	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Tschechien	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Tschechien	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	COZAAR 50 mg	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Tschechien	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar	100 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Niederlande	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	100mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	50mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Niederlande	Cozaar	12.5 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Niederlande	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Niederlande	Cozaar	50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Niederlande	Cozaar	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Frankreich	Cozaar 100 mg Filmtablettes	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Frankreich	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Filmtablette mit Bruchrille	Zum Einnehmen	N/A
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Deutschland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Deutschland	LORZAAR VARIPHARM START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griechenland	COZAAR	12.5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griechenland	COZAAR	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griechenland	COZAAR	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Ungarn	MSD Ungarn Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	12,5 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	N/A
Ungarn	MSD Ungarn Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	50 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	N/A
Ungarn	MSD Ungarn Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	100 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	N/A
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 50 mg Filmtablettes	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Stärke</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 100 mg 100 mg Filmtablettes	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 12.5mg 12.5mg Filmtablettes	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	LORTAAN 50 mg 50 mg compresse rivestite con film	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	LORTAAN 12,5 mg 12.5 mg compresse rivestite con film	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	LORTAAN 100 mg 100 mg compresse rivestite con film	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN 50 mg 50 mg compresse rivestite con film	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN 12,5 mg 12.5 mg compresse rivestite con film	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN 100 mg 100 mg compresse rivestite con film	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rom, Italien	LOSAPREX 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rom, Italien	LOSAPREX 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rom, Italien	LOSAPREX 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Lettland, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettland	Cozaar 50 mg Filmtablettes	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Lettland, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettland	Cozaar 100 mg Filmtablettes	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Niederlande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 50	50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Niederlande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 100	100 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	COZAAR	12.5 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	COZAAR	50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	COZAAR	100 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR	50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC	12.5 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A
Rumänien	Merck Sharp & Dohme Rumänien S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, România	COZAAR, comprimat filmat, 50 mg	50 mg	Filmdröge	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Slowakei	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Niederlande	COZAAR 12, 5 mg	12, 5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Slowakei	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Niederlande	COZAAR 50 mg	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Slowakei	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Niederlande	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Slowenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slowenien	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Slowenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slowenien	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Slowenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slowenien	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar 50 mg	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar 100 mg	100 mg	Filmdragerade tablette	Zum Einnehmen	N/A
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tablette	12,5 mg	Filmdragerade tablette	Zum Einnehmen	N/A
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tablette	12,5 + 50 mg	Filmdragerade tablette	Zum Einnehmen	N/A
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 50 mg filmdragerade tablette	50 mg	Filmdragerade tablette	Zum Einnehmen	N/A
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 100 mg filmdragerade tablette	100 mg	Filmdragerade tablette	Zum Einnehmen	N/A
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 50 MG FILMDRAGERADE TABLETTES	50MG	Filmdragerade tablette	Zum Einnehmen	N/A
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 25 MG FILMDRAGERADE TABLETTES	25MG	Filmdragerade tablette	Zum Einnehmen	N/A
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 100MG FILMDRAGERADE TABLETTES	100MG	Filmdragerade tablette	Zum Einnehmen	N/A

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u> <u>Name</u> <u>Losartan-Kalium</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentration)</u>
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Norwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Norwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A
Norwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen	N/A

ANHANG II

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COZAAR und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel mit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ergibt 500 mg Losartan-Kalium. Nach Auflösung enthält jeder ml Suspension 2,5 mg Losartan-Kalium.

Eine Flasche mit fertig zubereiteter Suspension (200 ml) enthält 500 mg Losartan-Kalium.

Sonstige Bestandteile:

Jeder ml Suspension enthält 0,296 mg Methyl- 4-hydroxybenzoat, 0,041 mg Propyl- 4-hydroxybenzoat, 50,6 mg Sorbitol und 1,275 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine trübe, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren.
- Behandlung einer Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie $\geq 0,5$ g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung.
- Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (bei Patienten ≥ 60 Jahren), wenn die Behandlung mit einem "Angiotension-Converting-Enzyme" (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, *insbesondere Husten*, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40 % aufweisen sowie unter Herzinsuffizienztherapie klinisch stabil sein.
- Reduktion des Schlaganfallrisikos bei erwachsenen hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie (siehe Abschnitt 5.1: LIFE Studie, ethnische Zugehörigkeit).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Hypertonie

Die übliche Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt für die meisten Patienten 50 mg einmal täglich. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird etwa 3-6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht.

Eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal täglich (morgens) kann bei manchen Patienten zu einem besseren Erfolg führen.

Losartan kann zusammen mit anderen Antihypertonika insbesondere Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid) gegeben werden.

Hypertonie bei Kindern

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 16 Jahre)

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Losartan bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren stehen eingeschränkt Daten zur Behandlung der Hypertonie zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1). Bei hypertonen Kindern im Alter von mehr als einen Monat stehen eingeschränkt pharmakokinetische Daten zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Initialdosis für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg beträgt 0,7 mg/kg einmal täglich (bis zu insgesamt 25 mg, in Ausnahmefällen, wenn eine Dosierung über 25 mg erforderlich ist, beträgt die Maximaldosis 50 mg) Die Dosierung ist dem individuellen Ansprechen des Blutdrucks anzupassen.

Bei Patienten über 50 kg beträgt die übliche Dosis 50 mg einmal täglich. In Ausnahmefällen kann die Dosis auf maximal 100 mg einmal täglich eingestellt werden. Dosierungen über 1,4 mg/kg (oder über 100 mg) täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Für Patienten, die Tabletten schlucken können, ist diese Darreichungsform ebenso erhältlich.

Pädiatrische Patienten

Losartan wird nicht empfohlen für die Anwendung:

- bei Kindern unter 6 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit.
- Aufgrund fehlender Daten wird Losartan bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Losartan wird auch nicht bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie $\geq 0,5$ g/Tag

Die übliche Anfangsdosis beträgt 50 mg einmal täglich. Die Dosis kann, abhängig von der Blutdrucksenkung, ab einem Monat nach Behandlungsbeginn auf 100 mg einmal täglich erhöht werden. Losartan kann sowohl zusammen mit anderen Antihypertonika (z. B. Diuretika, Kalziumantagonisten, Alpha- oder Betarezeptorenblockern sowie zentral wirksamen Antihypertonika) als auch mit Insulin und anderen häufig angewendeten Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen, Glitazonen und Glucosidasehemmern) gegeben werden.

Herzinsuffizienz

Die übliche Anfangsdosis von Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz beträgt 12,5 mg einmal täglich. Im Allgemeinen sollte die Dosis, abhängig von der individuellen Verträglichkeit, im Abstand von jeweils einer Woche (d. h. 12,5 mg täglich, 25 mg täglich, 50 mg täglich) bis auf die übliche Erhaltungsdosis von 50 mg einmal täglich erhöht werden.

Reduktion des Schlaganfallrisikos bei hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie

Die übliche Anfangsdosis von Losartan beträgt 50 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom Ansprechen des Blutdrucks sollte eine niedrige Dosis von Hydrochlorothiazid zusätzlich verabreicht und/oder die Dosis von Losartan auf 100 mg einmal täglich erhöht werden.

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust:

Bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust (z. B. Patienten, die mit Diuretika in hohen Dosen behandelt werden), sollte eine Anfangsdosis von 25 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und dialysepflichtige Patienten:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten unter Hämodialyse ist keine Anpassung der Anfangsdosierung erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte sollte eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion. Daher ist Losartan bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten

Obwohl bei Patienten über 75 Jahren eine niedrigere Initialdosis von 25 mg in Erwägung gezogen werden sollte, ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten im Allgemeinen nicht notwendig.

Anwendung der Suspension zum Einnehmen

Schütteln Sie die verschlossene Flasche der Losartan-Suspension zum Einnehmen vor Anwendung gut. Drücken Sie den Kolben der Spritze vollständig bis zur Spitze der Spritze herunter. Setzen Sie die Spritze in den Adapter der Arzneimittelflasche ein, so dass sie mit Flasche und Adapter fest verbunden ist. Drehen Sie die Flasche mit Adapter und aufgesetzter Spritze vollständig um. Ziehen Sie den Kolben heraus, um das Arzneimittel in die Spritze aufziehen zu können. Drehen Sie die Flasche mit Adapter und aufgesetzter Spritze wieder zurück in eine aufrechte Position. Entfernen Sie die Spritze für die Anwendung des Arzneimittels. Schließen Sie die Flasche danach wieder mit dem Originalverschluss.

Zur Herstellung der Suspension, siehe Abschnitt 6.6

Losartan kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Angioödem. Patienten mit einem angioneurotischen Ödem in der Vorgeschichte (Schwellungen von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Einnahme oder nach Erhöhung der Dosis, kann bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust und/oder Salzverlust durch forcierte Diurese oder hoch dosierte Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände sollten vor der Gabe von Losartan ausgeglichen werden oder es sollte eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies gilt ebenso für Kinder im Alter von 6 bis 16 Jahren.

Störungen des Elektrolythaushalts

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit oder ohne Diabetes mellitus liegt häufig ein Elektrolytungleichgewicht vor, das beachtet werden sollte. In einer klinischen Studie, die mit Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie durchgeführt wurde, trat bei der mit Losartan behandelten Patientengruppe eine Hyperkaliämie häufiger auf als in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollten die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig überwacht werden; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln und kaliumhaltigem Salzersatz mit Losartan wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörungen

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten, die zeigen, dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan bei Patienten mit Leberzirrhose kommt, sollte eine niedrigere Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte in Betracht gezogen werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Losartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Daher darf Losartan Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Losartan wird bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Auf Grund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurde über Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen berichtet (vor allem bei Patienten, deren Nierenfunktion abhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist, wie bei schwerer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung). Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere ein Anstieg von Blut-Harnstoff und Serum-Kreatinin beobachtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Beendigung der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht eingesetzt werden.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit Nierenerkrankungen

Aufgrund fehlender Daten wird Losartan bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Nierenfunktion sollte während der Behandlung mit Losartan regelmäßig überwacht werden, da sie sich verschlechtern kann. Dies gilt besonders dann, wenn Losartan unter anderen, die Nierenfunktion möglicherweise beeinträchtigenden Bedingungen (Fieber, Dehydrierung) gegeben wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Losartan und ACE-Hemmern beeinträchtigt nachweislich die Nierenfunktion. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Losartan nicht empfohlen.

Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zur Folge haben.

Herzinsuffizienz

Bei herzinsuffizienten Patienten, mit oder ohne Nierenfunktionsstörung, besteht, wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, das Risiko eines starken arteriellen Blutdruckabfalls und einer (oft akuten) Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Es gibt keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz und begleitender schwerer Nierenfunktionsstörung, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV), sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und symptomatischen oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Daher sollte Losartan bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Kombination von Losartan mit einem Betablocker sollte mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie mit anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

Schwangerschaft

Eine Therapie mit Losartan sollte während einer Schwangerschaft nicht eingeleitet werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung einer Losartan-Therapie als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die Losartan-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei ACE-Hemmern beobachtet sind Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.

Möglicherweise liegt das an einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sorbitol/Fruktose-Intoleranz

Das Lösungsmittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Methyl 4-hydroxybenzoat und Propyl 4-hydroxybenzoat

Können allergische Reaktionen verursachen (möglicherweise verzögert).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan kann durch andere Antihypertonika verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Substanzen (wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen und Amifostin), die möglicherweise eine Hypotonie als Nebenwirkung induzieren, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Losartan wird überwiegend über Cytochrom P450 (CYP)2C9 zum aktiven Carboxylsäuremetaboliten metabolisiert. In einer klinischen Studie wurde berichtet, dass Fluconazol (ein CYP2C9-Hemmer) die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten um ca. 50 % verringert. Eine begleitende Behandlung von Losartan mit Rifampicin (Induktor metabolischer Enzyme) führte zu einer Reduktion der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten um 40 %. Die klinische Bedeutung dieses Effekts ist nicht bekannt. Bei einer begleitenden Behandlung mit Fluvastatin (ein schwacher CYP2C9-Hemmer) wurde keine Beeinflussung der Plasmakonzentration festgestellt.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin-II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Kalium sparen (z.B. kaliumsparende Diuretika: Amilorid, Triamteren, Spironolacton) oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin), von Kalium- oder kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln, zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Anstiege der Serum-Lithium Konzentrationen und Toxizität berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde dies auch bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten berichtet. Deshalb ist die gleichzeitige Gabe von Lithium und Losartan mit Vorsicht durchzuführen. Falls diese Kombination notwendig ist, wird eine Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR; d. h. COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung und nicht-selektive NSAR) gleichzeitig angewendet werden, kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR kann besonders bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion zu einem erhöhtem Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums führen. Diese Kombinationen sollten besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach sollte in Erwägung gezogen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Losartan im 1. Trimenon der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Losartan im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Daten zum teratogenen Risiko nach Exposition mit einem ACE-Hemmer während des 1. Trimenons der Schwangerschaft sind bisher nicht aussagekräftig, jedoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorhanden sind, ist nicht auszuschließen, dass bei dieser Arzneimittelklasse ähnliche Risiken existieren. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung einer Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die Losartan-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Eine Losartan-Exposition im 2. und 3. Trimenon führt beim Menschen bekanntermaßen zu fetotoxischen Effekten (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und zu toxischen Effekten beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie; siehe auch Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem 2. Trimenon einer Schwangerschaft zu einer Losartan-Exposition gekommen sein, sollten Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels durchgeführt werden.

Neugeborene, deren Mütter Losartan eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Losartan in die menschliche Muttermilch übergeht. Bei Ratten geht Losartan jedoch in die Muttermilch über. Aufgrund möglicher schädlicher Wirkungen auf den Säugling ist die Anwendung von Losartan während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen

von Maschinen zu berücksichtigen, dass unter antihypertensiver Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Losartan wurde wie folgt in klinischen Studien untersucht:

- In kontrollierten klinischen Studien mit ca. 3.300 erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit essenzieller Hypertonie
- In einer kontrollierten klinischen Studie mit 9.193 hypertonen Patienten zwischen 55 und 80 Jahren mit linksventrikulärer Hypertrophie
- In einer kontrollierten klinischen Studie mit ca. 3.900 Patienten ab 20 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz
- In einer kontrollierten klinischen Studie mit 1.513 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ab 31 Jahren mit Proteinurie
- In einer kontrollierten klinischen Studie mit 177 hypertonen pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 16 Jahren.

In diesen klinischen Studien war die häufigste Nebenwirkung Schwindel.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Hypertonie

In kontrollierten klinischen Studien mit ca. 3.300 erwachsenen Patienten ab 18 Jahren, die wegen essenzieller Hypertonie Losartan erhielten, wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Vertigo

Gelegentlich: Somnolenz, Kopfschmerzen, Schlafstörungen

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Palpitationen, Angina pectoris

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: symptomatische Hypotonie (besonders bei Patienten mit intravasalem Flüssigkeitsverlust, z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter Behandlung mit hochdosierten Diuretika), dosisabhängige orthostatische Effekte, Hautausschlag

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Obstipation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Asthenie, Müdigkeit, Ödeme

Untersuchungen:

In kontrollierten klinischen Studien wurden selten klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern mit der Einnahme von Losartan-Tabletten assoziiert. Selten kam es zu einem Anstieg der ALT und dieser war nach Absetzen der Therapie gewöhnlich reversibel.

In klinischen Studien zu Hypertonie trat bei 1,5 % der Patienten eine Hyperkaliämie (Serum-Kalium $> 5,5$ mmol/l) auf.

Hypertoniepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie

In einer kontrollierten klinischen Studie bei 9.193 Patienten im Alter von 55 bis 80 Jahren mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig: Vertigo

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie/Müdigkeit

Chronische Herzinsuffizienz

In einer kontrollierten klinischen Studie mit ca. 3.900 Patienten ab 20 Jahren mit Herzinsuffizienz wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen

Selten: Parästhesien

Herzerkrankungen:

Selten: Synkope, Vorhofflimmern, zerebraler Insult

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hypotonie, einschließlich orthostatischer Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Asthenie/Müdigkeit

Untersuchungen:

Gelegentlich: Über Erhöhungen des Harnstoffs im Blut, Serum-Kreatinin und Serum-Kalium wurde berichtet.

Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit renaler Beteiligung

In einer kontrollierten klinischen Studie mit 1.513 Patienten ab 31 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus und Proteinurie (RENAAL-Studie, siehe Abschnitt 5.1) wurde am häufigsten über folgende Nebenwirkungen berichtet, die mit Losartan im Zusammenhang standen:

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypotonie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie/Müdigkeit

Untersuchungen:

Häufig: Hypoglykämie, Hyperkaliämie

Folgende Nebenwirkungen traten bei Patienten unter Losartan häufiger auf als unter Plazebo:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Nicht bekannt: Anämie

Herzerkrankungen:

Nicht bekannt: Synkope, Palpitationen

Gefäßerkrankungen:

Nicht bekannt: orthostatische Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Nicht bekannt: Durchfall

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:

Nicht bekannt: Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:

Nicht bekannt: Harnwegsinfektionen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Nicht bekannt: Grippeähnliche Symptome

Untersuchungen:

In einer klinischen Studie, die mit Patienten mit Typ 2-Diabetes und einer Nephropathie durchgeführt wurde, entwickelten 9,9 % der mit Losartan-Tabletten behandelten Patienten und 3,4 % der mit Plazebo behandelten Patienten eine Hyperkaliämie >5.5 mEq/l.

Erfahrungen nach Markteinführung

Über folgende Nebenwirkungen wurde nach Markteinführung berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeit: Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis mit nachfolgender Atemwegsobstruktion und/oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge; bei einigen dieser Patienten wurde über ein Angioödem in der Vorgeschichte in Verbindung mit der Gabe anderer Arzneimittel einschließlich ACE-Hemmern berichtet; Vaskulitis einschließlich Purpura Schoenlein-Henoch.

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt: Migräne

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Nicht bekannt: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Nicht bekannt: Durchfall

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis

Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Nicht bekannt: Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:

Nicht bekannt: Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:

Als Folge einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden bei Risikopatienten Nierenfunktionsstörungen einschließlich Nierenversagen berichtet, die nach Absetzen der Behandlung reversibel sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Population

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern scheint jenem von Erwachsenen ähnlich zu sein. Die Daten zur pädiatrischen Population sind begrenzt.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Bisher wurde über keinen Fall einer Überdosierung beim Menschen berichtet. Wahrscheinliche Symptome in Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind Blutdruckabfall, Tachykardie und möglicherweise Bradykardie.

Behandlung einer Intoxikation

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels und Art und Schwere der Symptome. Die Stabilisierung der Herzkreislaufverhältnisse sollte im Vordergrund stehen. Nach oraler Aufnahme ist die Gabe ausreichender Mengen von Aktivkohle indiziert. Anschließend müssen die Vitalparameter überwacht und Abweichungen ggf. korrigiert werden. Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein,
ATC-Code: C09CA01

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist. Angiotensin-II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin-II bindet an den AT₁-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z. B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz), und ruft wichtige biologische Wirkungen hervor, wie beispielsweise Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin-II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan blockiert selektiv den AT₁-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin-II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung.

Eine agonistische Wirkung besitzt Losartan nicht, auch erfolgt keine Blockierung anderer Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung bradykininvermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin-II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin-II im Plasma. Trotz dieses Anstiegs bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was auf eine effektive Angiotensin-II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan sanken die PRA- und Angiotensin-II-Werte binnen drei Tagen auf die Ausgangswerte.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine viel größere Affinität für den AT₁-Rezeptor als für den AT₂-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.

Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5-6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70-80 % des Effekts, der 5-6 Stunden nach der Gabe zu sehen war.

Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern ebenso wirksam wie bei Frauen, bei jüngeren Hypertonikern (unter 65 Jahren) ebenso wie bei älteren.

LIFE-Studie

Die Losartan-Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifach-verblindete und aktiv-kontrollierte Studie mit 9.193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie.

Die Patienten erhielten zu Beginn randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertonika (nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Betarezeptorenblocker) in beiden Gruppen zusätzlich gegeben, um das Ziel einer vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks in beiden Gruppen zu erreichen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0 % ($p=0,021$, 95 % Konfidenzintervall 0,77-0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallsrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das relative Risiko für einen Schlaganfall um 25 % ($p=0,001$, 95 % Konfidenzintervall 0,63-0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Ethnische Zugehörigkeit

In der LIFE-Studie hatten die mit Losartan behandelten Patienten schwarzer Hautfarbe (6 % der Gesamtpatienten) ein höheres Risiko, den primären zusammengesetzten Endpunkt, d. h. ein kardiovaskuläres Ereignis (z. B. Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod) und insbesondere Schlaganfall zu erleiden, als die mit Atenolol behandelten Patienten schwarzer Hautfarbe. Daher treffen die in der LIFE-Studie beobachteten Ergebnisse von Losartan im Vergleich zu Atenolol bezüglich kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität nicht für Patienten mit schwarzer Hautfarbe zu, die an Bluthochdruck und linksventrikulärer Hypertrophie leiden.

RENAAL-Studie

Die RENAAL-Studie (Reduction of Endpoints in NIDDM [Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus] with the Angiotensin-II-Receptor Antagonist Losartan) war eine kontrollierte, weltweit durchgeführte klinische Studie mit 1.513 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Proteinurie, mit oder ohne Hypertonie. 751 Patienten erhielten Losartan.

Ziel der Studie war es, die über den Nutzen einer Blutdrucksenkung hinausgehende nephroprotektive Wirkung von Losartan-Kalium zu zeigen.

Patienten mit Proteinurie und einem Serum-Kreatinin von 1,3-3,0 mg/dl wurden auf der Basis einer konventionellen antihypertensiven Therapie unter Ausschluss von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-

Antagonisten randomisiert und entweder mit Losartan 50 mg einmal täglich, das abhängig von der Blutdrucksenkung titriert wurde, oder mit Placebo behandelt.

Die Prüfarzte wurden angehalten, gegebenenfalls auf 100 mg täglich zu titrieren; 72 % der Patienten nahmen die meiste Zeit die Tagesdosis 100 mg. Andere Antihypertonika (Diuretika, Kalziumantagonisten, Alpha- oder Betarezeptorenblocker sowie zentral wirksame Antihypertonika) konnten in beiden Gruppen je nach Bedarf zusätzlich gegeben werden. Die Patienten wurden bis zu 4,6 Jahren beobachtet (Mittelwert 3,4 Jahre). Der primäre Endpunkt der Studie war ein zusammengesetzter Endpunkt aus Verdoppelung des Serum-Kreatinins, terminaler Niereninsuffizienz (Dialysepflicht oder Transplantation) oder Tod.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Losartan (327 Ereignisse) im Vergleich zu Placebo (359 Ereignisse) für die Patienten zu einer Risikoreduktion von 16,1 % ($p=0,022$) führte, den primären zusammengesetzten Endpunkt zu erreichen. Für die folgenden einzelnen und kombinierten Komponenten des primären Endpunkts ergab sich bei den mit Losartan behandelten Patienten eine signifikante Risikoreduktion: 25,3 % Risikoreduktion für die Verdoppelung des Serum-Kreatinins ($p = 0,006$); 28,6 % Risikoreduktion für die terminale Niereninsuffizienz ($p = 0,002$); 19,9 % Risikoreduktion für die terminale Niereninsuffizienz oder Tod ($p = 0,009$); 21,0 % Risikoreduktion für eine Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder terminale Niereninsuffizienz ($p = 0,01$).

Die Rate der Gesamttodesfälle war zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. In dieser Studie wurde Losartan im Allgemeinen gut vertragen, wie die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zur Placebogruppe belegte.

ELITE-I- und ELITE-II-Studie

In der ELITE-Studie über 48 Wochen bei 722 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) wurde kein Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts einer langfristigen Änderung der Nierenfunktion zwischen den mit Losartan und den mit Captopril behandelten Patienten beobachtet. Die Beobachtung der ELITE-Studie, dass Losartan das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Captopril verringerte, wurde in der anschließenden ELITE-II-Studie, die nachfolgend beschrieben wird, nicht bestätigt.

In der ELITE-II-Studie wurde Losartan 50 mg einmal täglich (Anfangsdosis 12,5 mg, erhöht auf 25 mg, dann 50 mg einmal täglich) mit Captopril 50 mg dreimal täglich (Anfangsdosis 12,5 mg, erhöht auf 25 mg, dann auf 50 mg dreimal täglich) verglichen. Der primäre Endpunkt dieser prospektiven Studie war die Gesamtmortalität.

In dieser Studie wurden 3.152 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) fast zwei Jahre beobachtet (Median: 1,5 Jahre), um festzustellen, ob Losartan Captopril bei der Senkung der Gesamtmortalität überlegen ist. Der primäre Endpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Losartan und Captopril bei der Senkung der Gesamtmortalität.

In beiden Wirkstoff-kontrollierten klinischen Studien (nicht Placebo-kontrolliert) an Patienten mit Herzinsuffizienz war die Verträglichkeit von Losartan jener von Captopril überlegen, gemessen anhand einer signifikant geringeren Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Wirkungen und einer signifikant geringeren Hustenhäufigkeit.

In der ELITE-II-Studie wurde in der kleinen Subgruppe (22 % aller HI-Patienten) unter Betablockern bei Behandlungsbeginn eine erhöhte Mortalität beobachtet.

Hypertonie bei Kindern

Die antihypertensive Wirkung von Losartan wurde in einer klinischen Studie mit 177 hypertonen Kindern zwischen 6 und 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ untersucht. Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg erhielten täglich entweder 2,5 mg, 25 mg oder 50 mg Losartan. Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg erhielten täglich entweder 5 mg, 50 mg oder 100 mg Losartan. Am Ende der dritten Woche kam es durch die einmal tägliche Losartan-Gabe zu einer dosisabhängigen Senkung des Blutdruckwertes am Ende des Dosierungsintervalls.

Insgesamt gesehen zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Dosis-Wirkungsbeziehung war im Vergleich der Gruppe mit der niedrigen Dosis zu der mit der mittleren Dosis (Studienabschnitt I: $-6,2 \text{ mmHg}$

vs. -11,65 mmHg) sehr offensichtlich, schwächte sich aber im Vergleich der Gruppe mit der mittleren Dosis zu der mit der hohen Dosis (Studienabschnitt I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg) ab. Die niedrigsten in den Studien untersuchten Dosen von 2,5 mg und 5 mg, entsprechend einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,07 mg/kg, zeigten offenbar keine konsistente antihypertensive Wirkung.

Diese Ergebnisse wurden im Abschnitt II der Studie, in die die Patienten nach 3 Behandlungswochen zur Weiterführung der Therapie mit Losartan- oder Plazebo randomisiert wurden, bestätigt. Der Unterschied im Blutdruckanstieg im Vergleich zu Plazebo war in der mittleren Dosierungsgruppe am größten (6,70 mmHg bei mittlerer Dosis vs. 5,38 mmHg bei hoher Dosis). Der Anstieg des diastolischen Blutdruckwerts am Ende des Dosierungsintervalls war in der Patientengruppe unter Plazebo und bei Patienten unter der niedrigsten Losartan-Dosis in jeder Gruppe gleich. Dies zeigt ebenfalls, dass die niedrigste Dosis in allen Gruppen keine signifikante antihypertensive Wirkung hatte.

Langzeitwirkungen von Losartan auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirksamkeit der antihypertensiven Therapie mit Losartan in der Kindheit auf die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurde ebenfalls nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Auflage, Studienergebnisse von COZAAR und zugehörige Namen (siehe Annex I)–lokale Angaben> bei einer oder mehreren pädiatrischen Subpopulationen bei Hypertonie, Proteinurie, einzureichen, verschoben. Siehe 4.2 Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Losartan gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Carboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Filmtabletten beträgt ca. 33 %. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in einer Stunde, des aktiven Metaboliten in 3-4 Stunden erreicht.

Verteilung

Losartan und sein aktiver Metabolit sind zu ≥ 99 % eiweißgebunden, primär an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter.

Biotransformation

Etwa 14 % von intravenös oder oral verabreichtem Losartan werden zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit ^{14}C -markiertem Losartan zeigten nach oraler und intravenöser Gabe, dass die Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben ist. Bei etwa 1 % der Probanden war eine geringe Konversion von Losartan in seinen aktiven Metaboliten festzustellen.

Zusätzlich zum aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet.

Ausscheidung

Die Plasma-Clearance von Losartan bzw. seines aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die Werte für die renale Clearance liegen bei etwa 74 ml/min (Losartan) und 26 ml/min (aktiver Metabolit). Nach oraler Einnahme werden etwa 4 % der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden, etwa 6 % der Dosis erscheinen im Urin als aktiver Metabolit. Bis zu oralen Dosen von 200 mg Losartan-Kalium pro Tag ist die Pharmakokinetik von Losartan und dem aktiven Metaboliten linear.

Nach oraler Einnahme verlaufen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden bzw. 6-9 Stunden. Bei einer Dosierung mit 100 mg einmal täglich akkumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal. Nach oraler/ intravenöser Gabe von ^{14}C -markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35 % / 43 % der Radioaktivität im Urin und 58 % / 50 % in den Faeces gefunden.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Hypertonikern waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten nicht wesentlich unterschiedlich zu jenen, die bei jungen Hypertonikern beobachtet wurde.

Bei Frauen mit Hypertonie waren die Plasmaspiegel von Losartan bis zu 2fach höher als bei Männern mit Hypertonie, während die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten bei Männern und Frauen nicht unterschiedlich waren.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger alkoholinduzierter Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und seines aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5fach bzw. 1,7fach höher als bei jungen männlichen Probanden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Plasmakonzentrationen von Losartan sind bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 10 ml/min unverändert. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ist bei Dialysepatienten die AUC für Losartan etwa 2fach höher.

Die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ebenso wie bei Dialysepatienten unverändert.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten

Die Pharmakokinetik von Losartan wurde bei 50 hypertonen Kindern im Alter zwischen > 1 Monat und < 16 Jahren untersucht. Es wurde eine tägliche Dosis von 0,54-0,77 mg Losartan/kg KG gegeben (mittlere Dosen).

Die Ergebnisse zeigten, dass der aktive Metabolit von Losartan in allen Altersgruppen gebildet wird. Die Ergebnisse zeigten für Losartan nach oraler Einnahme ungefähr ähnliche pharmakokinetische Parameter bei Säuglingen, Kleinkindern, Vorschulkindern, Schulkindern und Jugendlichen. Die pharmakokinetischen Parameter des Metaboliten unterschieden sich zwischen den Altersgruppen in einem größeren Ausmaß. Diese Unterschiede waren im Vergleich von Vorschulkindern mit Jugendlichen statistisch signifikant. Die Exposition bei Säuglingen/Kleinkindern war vergleichsweise hoch.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Studien, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenem Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe induzierte die Verabreichung von Losartan eine Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einen Anstieg des Harnstoff-Stickstoff im Serum sowie gelegentliche Erhöhungen des Serum-Kreatinins, eine Abnahme im Herzgewicht (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinale Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien). Wie bei anderen Substanzen, die das Renin-Angiotension-System beeinflussen, wurde bei Losartan die Induktion von unerwünschten Wirkungen auf die späte fetale Entwicklung, die zu fetalem Tod und Mißbildungen führen, gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Lactose-Monohydrat
vorverkleisterte Maisstärke
Magnesiumstearat (E 572)
Hyprolose (E 463)
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)

Lösungsmittel

Mikrokristalline Cellulose
Carmellose-Natrium
Citronensäure
Gereinigtes Wasser
Xanthangummi (E 415)
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Dinatriumhydrogenphosphat
Kaliumsorbat (E 202)
Carrageen, Calciumsulfat, Natriumphosphat
Beeren-Zitronenaroma, süß
Glycerin
Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)
Natriumcitrat
Saccharin-Natrium
Sorbitol (E420) entschäumende AF-Emulsion (enthält Wasser, Polydimethylsiloxan, C-14-18-Mono- und Di-Glyceride, Macrogolstearate und Macrogol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Zubereitung: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kombinationspackung (Kit): Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.
Die zubereitete Suspension im Kühlschrank bei 2 °C - 8 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Folgende Bestandteile sind in einer Kombinationspackung (Kit) enthalten:

- Ein einzelner Aluminiumfolienbeutel mit Pulver mit 500 mg Losartan-Kalium. Der Beutel besteht aus folgenden Materialien, von außen nach innen inklusive Produktkontaktschicht: PET/Tinte/Klebeschicht/ Folie/ Klebeschicht/PE
- Eine 473 ml weiße, HD-Polyethylen (HDPE)-Flasche mit Lösungsmittel,
- Eine goldgelbe 240 ml Polyethylenterephthalat (PET)-Flasche mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen zum Zubereiten der Suspension,
- Eine 10-ml-Spritze aus Polypropylen für die Dosierung zum Einnehmen, einzeln verpackt mit einem LD Polyethylen-Aufsatz für den Flaschenhals in einem Poly-Beutel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und die Handhabung

Die Losartan-Suspension ist nach Zubereitung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel eine weiße bis gebrochen weiße Flüssigkeit.

Zubereitung der COZAAR Suspension zum Einnehmen [für 200 ml einer 2,5 mg/ml Suspension]

Geben Sie 200 ml Lösungsmittel in die mitgelieferte goldgelbe 240 ml-(PET)-Flasche. Klopfen Sie sanft auf die Seitenkanten des Beutels, bevor Sie ihn öffnen, damit das Pulver nicht haften bleibt. Fügen Sie vorsichtig den gesamten Beutelinhalt in die PET-Flasche mit dem Lösungsmittel, wobei Sie ggf. an die Seiten des Beutels klopfen und ihn drehen sollten. Es ist normal, dass ein kleiner Pulverrest an der Innenseite des Beutels haften bleibt. Spülen Sie den Beutel NICHT aus! Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss und schütteln Sie kräftig, um den Inhalt gut zu verteilen. Nach der Zubereitung ist die Losartan-Suspension zum Einnehmen weiß bis gebrochen weiß. Entfernen Sie den Schraubverschluss, platzieren Sie den Adapter auf den Flaschenhals, und verschließen Sie die Flasche erneut. Die Suspension sollte im Kühlschrank bei 2 – 8 °C nicht länger als 4 Wochen aufbewahrt werden. Schütteln Sie die Suspension vor jeder Anwendung und stellen Sie diese unmittelbar danach zurück in den Kühlschrank.

Verwerfen Sie das überschüssige, bei der Zubereitung der Suspension nicht verwendete Lösungsmittel.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}<Tel>
<Fax>
<e-mail>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton des Kits

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COZAAR 2,5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Losartan-Kalium

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel mit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ergibt 500 mg Losartan-Kalium. Nach Auflösung enthält jeder ml Suspension 2,5 mg Losartan-Kalium.

Eine Flasche mit aufgelöster Suspension (200 ml) enthält 500 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ein ml Suspension enthält 0,296 mg Methyl-4-hydroxybenzoat, 0,041 mg Propyl-4-hydroxybenzoat, 50,6 mg Sorbitol und 1,275 mg Lactose. Weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Diese Packung enthält:

- Ein Folienbeutel mit 500 mg Losartan-Kalium Pulver
- Eine 473-ml-Flasche mit Lösungsmittel
- Eine 240-ml-Flasche mit einem kindersicheren Verschluss zum Zubereiten der Suspension
- Eine 10-ml-Spritze für die Dosierung zum Einnehmen
- Einen Flaschen-Adapter zum Einsetzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Kit: Nicht über 25 °C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren.
Nach Zubereitung die flüssige Suspension im Kühlschrank (bei 2 °C - 8 °C) nicht länger als 4 Wochen lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Siehe Annex I -Lokale Angaben]

{Name und Adresse}
<Tel>
<Fax>
<e-mail>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

(Lokale Angaben)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

(Lokale Angaben)

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Nur für ärztliches oder medizinisches/pharmazeutisches Fachpersonal: Beachten Sie die Anweisungen der Gebrauchsinformation für die Zubereitung der Suspension zum Einnehmen.
Es ist normal, dass ein kleiner Pulverrest an der Innenseite des Beutels haften bleibt. Spülen Sie den Beutel NICHT aus!

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

(Lokale Angaben)

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN UNMITTELBAREN VERPACKUNGSEINHEITEN**Etikett für den Pulverbeutel****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

COZAAR 2,5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Losartan-Kalium

Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Enthält 500 mg Losartan-Kalium

6. WEITERE ANGABEN

(Lokale Angaben)

ANGABEN AUF DER UNMITTELBAREN VERPACKUNG**FLASCHENETIKETT DES LÖSUNGSMITTELS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lösungsmittel für COZAAR 2,5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Losartan-Kalium

2. WIRKSTOFF(E)

--

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ein ml Lösungsmittel enthält: 0,296 mg Methyl-4-hydroxybenzoat, 0,041 mg Propyl-4-hydroxybenzoat, und 50,6 mg Sorbitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

473 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Verw. bis:
EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Originalbehältnis aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Annex I - Lokale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

(Lokale Angaben)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

(Lokale Angaben)

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Nur von ärztlichem oder medizinischem/pharmazeutischen Fachpersonal zuzubereiten. Beachten Sie die Anweisungen der Gebrauchsinformation für die Zubereitung der COZAAR 2,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

N/A

ANGABEN AUF DER UNMITTELBAREN VERPACKUNG**Etikett für die goldgelbe Flasche für die Suspension zum Einnehmen****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

COZAAR 2,5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Losartan-Kalium

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Suspension enthält 2,5 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ein ml Suspension enthält: 0,296 mg Methyl-4-hydroxybenzoat, 0,041 mg Propyl-4-hydroxybenzoat, 50,6 mg Sorbitol und 1,275 mg Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

200 ml Suspension zum Einnehmen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Originalbehältnis aufbewahren.
Nach Zubereitung die flüssige Suspension im Kühlschrank (bei 2 °C - 8 °C) nicht länger als 4 Wochen lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Annex I-Lokale Angaben]

{Name und Adresse}

<Tel>

<Fax>

<e-mail>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

(Lokale Angaben)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

(Lokale Angaben)

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

(Lokale Angaben)

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

(Lokale Angaben)

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Cozaar und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (siehe Annex I – ist national auszufüllen) Losartan-Kalium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Cozaar und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Cozaar beachten?
3. Wie ist Cozaar einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cozaar aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST COZAAR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Losartan (Cozaar) gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bezeichnet werden. Die Substanz Angiotensin-II wird in Ihrem Körper gebildet und bindet an Rezeptoren in den Blutgefäßen und lässt diese enger werden. Dadurch steigt der Blutdruck. Losartan blockiert die Bindung von Angiotensin-II an diese Rezeptoren, so dass die Blutgefäße entspannt werden und Ihr Blutdruck sinkt. Losartan verlangsamt die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes.

Cozaar wird angewendet:

- zur Behandlung von Bluthochdruck (Hypertonie) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren;
- zum Schutz der Nieren bei Patienten mit Bluthochdruck und Zuckerkrankheit (Typ-2-Diabetes mellitus) und durch Laboruntersuchungen nachgewiesener beeinträchtigter Nierenfunktion mit einer Eiweißausscheidung $\geq 0,5$ g/Tag im Urin (bei dieser Erkrankung enthält der Urin eine krankhaft hohe Eiweißmenge);
- zur Behandlung von Patienten mit Herzleistungsschwäche – wenn Ihrem Arzt die Behandlung mit einem ACE-Hemmer (Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmer, ein blutdrucksenkendes Arzneimittel) nicht geeignet erscheint. Wenn Ihre Herzleistungsschwäche mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt ist, sollten Sie nicht auf Losartan umgestellt werden.

- zur Behandlung von Patienten mit Bluthochdruck und Wandverdickung der linken Herzkammer. Cozaar vermindert das Risiko eines Schlaganfalls (sog. "LIFE"-Indikation).

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON COZAAR BEACHTEN?

Cozaar darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Losartan oder einen der sonstigen Bestandteile sind.
- wenn Ihre Leberfunktion deutlich eingeschränkt ist.
- nach dem 3. Schwangerschaftsmonat, (Sie sollten Cozaar auch in der frühen Schwangerschaft nicht einnehmen siehe Schwangerschaft und Stillzeit).
- wenn Sie stillen (siehe Schwangerschaft und Stillzeit).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von COZAAR ist erforderlich

Halten Sie vor Einnahme von Cozaar Rücksprache mit Ihrem Arzt:

- wenn Sie ein bereits einmal ein Angioödem hatten (Überempfindlichkeitsreaktion mit Schwellungen von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge), (siehe auch Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?),
- wenn Sie unter starkem Erbrechen oder Durchfall mit einem großen Flüssigkeits- und/oder Salzverlust Ihres Körpers leiden,
- wenn Sie Diuretika (Arzneimittel zur Entwässerung, welche die Urinausscheidung über die Nieren erhöhen) einnehmen oder eine salzarme Diät einhalten, wodurch es zu einem starken Flüssigkeits- und Salzverlust Ihres Körpers kommen kann (siehe Abschnitt 3. Dosierung bei speziellen Patientengruppen),
- wenn bei Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Verengung oder Blockade der zu den Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose) leiden oder vor kurzem eine Nierentransplantation hatten,
- wenn Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden (siehe Abschnitte 2. "Cozaar darf nicht eingenommen werden" und 3. "Dosierung bei speziellen Patientengruppen"),
- wenn Sie an Herzleistungsschwäche mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder gleichzeitig an schweren lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen leiden. Besondere Vorsicht ist notwendig, wenn Sie gleichzeitig mit einem Beta-Blocker behandelt werden,
- wenn Sie an einer Erkrankung der Herzklappen oder des Herzmuskels leiden,
- wenn Sie eine Erkrankung der Herzkranzgefäße (verursacht durch Mangeldurchblutung der Blutgefäße des Herzens) oder der Blutgefäße des Gehirns (verursacht durch Mangeldurchblutung des Gehirns) leiden,
- wenn Sie an primärem Hyperaldosteronismus leiden (Erkrankung, die mit einer erhöhten Abgabe des Hormons Aldosteron aus der Nebenniere einhergeht, verursacht durch eine Anomalie der Nebenniere).

Bei Einnahme von Cozaar mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel oder Naturprodukte handelt.

Seien Sie besonders vorsichtig, wenn Sie zusätzlich zur Behandlung mit Cozaar eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- andere Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks, da sie den Blutdruck zusätzlich senken können. Der Blutdruck kann auch durch eine(s) der folgenden Arzneimittel/Arzneimittelklassen gesenkt werden: trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin.
- Arzneimittel, die Kalium im Körper zurückhalten oder den Kaliumspiegel im Blut erhöhen (z.B. Kaliumergänzungsmittel, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder kaliumsparende Arzneimittel wie bestimmte Diuretika [Arzneimittel zur Entwässerung; Amilorid, Spironolacton, Triamteren] oder Heparin).
- nicht-steroidale Antirheumatika wie Indomethacin, einschließlich COX-2-Hemmer (Arzneimittel gegen Entzündungen und gegen Schmerzen), da sie die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan vermindern können.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann sich bei gleichzeitiger Einnahme dieser Arzneimittel die Nierenfunktion weiter verschlechtern.

Lithiumhaltige Arzneimittel sollten ohne enge ärztliche Überwachung nicht in Kombination mit Losartan eingenommen werden. Besondere Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Blutuntersuchungen) können angebracht sein.

Bei Einnahme von Cozaar zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Cozaar kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten Cozaar während der ersten 12 Wochen der Schwangerschaft nicht einnehmen. Ab der 13. Schwangerschaftswoche dürfen Sie Cozaar auf keinen Fall einnehmen, da eine Anwendung während der Schwangerschaft dem Baby schaden kann. Wenn Sie während der Behandlung mit Cozaar schwanger werden, teilen Sie dies unmittelbar Ihrem Arzt mit. Eine Umstellung auf eine geeignete andere Behandlung sollte vor einer geplanten Schwangerschaft durchgeführt werden.

Sie dürfen Cozaar nicht einnehmen, wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme jeglicher Arzneimittel Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Cozaar wurde bei Kindern untersucht. Wenn Sie weitere Fragen dazu haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Cozaar die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Allerdings kann Losartan, wie andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Schwindel oder Müdigkeit bei einigen Personen verursachen. Sollten bei Ihnen Schwindel oder Müdigkeit auftreten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie solchen Tätigkeiten nachgehen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Cozaar

Cozaar enthält Lactose und Sorbitol. Bitte nehmen Sie daher Cozaar erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Cozaar enthält auch Methyl 4-hydroxybenzoat und Propyl 4-hydroxybenzoat, die allergische Reaktionen verursachen können (möglicherweise verzögert).

3. WIE IST COZAAR EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Cozaar immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Dosis bestimmen; sie ist abhängig von Ihrer Erkrankung und davon, ob Sie noch

andere Arzneimittel einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie Cozaar so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet hat. Dies führt zu einer reibungslosen Kontrolle Ihres Blutdrucks.

Erwachsene Patienten mit Bluthochdruck

Die Behandlung beginnt üblicherweise mit 50 mg Losartan (**20 ml Cozaar Suspension**) einmal täglich. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird etwa 3-6 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht.

Bei einigen Patienten kann die Dosis auf 100 mg Losartan (**40 ml Cozaar Suspension**) einmal täglich erhöht werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Losartan zu stark oder zu schwach ist.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 16 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis bei Patienten zwischen 20 und 50 kg beträgt 0,7 mg Losartan kg/Körpergewicht einmal täglich angewendet (**bis zu 25 mg oder 10 ml Cozaar Suspension**); bei unzureichender Kontrolle des Blutdrucks kann der Arzt die Dosis erhöhen.

Erwachsene Patienten mit Bluthochdruck und Zuckerkrankheit (Typ-2-Diabetes mellitus)

Die Behandlung beginnt üblicherweise mit 50 mg Losartan (**20 ml Cozaar Suspension**) einmal täglich. Die Dosis kann später auf 100 mg Losartan (**40 ml Cozaar Suspension**) einmal täglich erhöht werden, in Abhängigkeit vom Ansprechen Ihres Blutdrucks.

Losartan kann sowohl zusammen mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln (z. B. Diuretika, Kalziumantagonisten, Alpha- oder Betarezeptorenblockern sowie zentral wirksamen Antihypertonika) als auch mit Insulin und anderen häufig angewendeten Arzneimitteln zur Senkung des Blutzuckers (z. B. Sulfonylharnstoffen, Glitazonen und Glucosidasehemmern) eingenommen werden.

Erwachsene Patienten mit Herzleistungsschwäche

Die Behandlung beginnt üblicherweise mit 12,5 mg Losartan einmal täglich (**5 ml Cozaar Suspension**). Im Allgemeinen sollte die Dosis schrittweise wöchentlich erhöht werden (d. h. 12,5 mg täglich während der ersten Woche, 25 mg täglich während der 2. Woche, 50 mg täglich während der 3. Woche) bis zur üblichen Erhaltungsdosis von 50 mg Losartan täglich (**20 ml Cozaar Suspension**), abhängig von Ihrer Erkrankung.

Bei der Behandlung der Herzschwäche wird Losartan üblicherweise mit einem Diuretikum (Arzneimittel zur Entwässerung über die Nieren, welche die Urinmenge erhöhen) und/oder Digitalis (Arzneimittel zur Stärkung des Herzens) und/oder einem Betablocker kombiniert.

Dosierung bei speziellen Patientengruppen

Der Arzt kann zu einer niedrigeren Dosis raten, insbesondere zu Behandlungsbeginn bei Patienten unter hohen Dosen harntreibender Arzneimittel, bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder bei Patienten über 75 Jahren. Die Anwendung von Losartan bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt "Cozaar darf nicht eingenommen werden").

ABMESSUNG UND ANWENDUNG DER SUSPENSION ZUM EINNEHMEN

COZAAR Suspension zum Einnehmen vor Anwendung immer gut schütteln!

1. Die Flasche vor jeder Anwendung gut schütteln.
2. Drücken Sie den Kolben der Spritze vollständig nach unten.
3. Setzen Sie die Spritze in den Adapter (Verbindungsstück) der Arzneimittelflasche ein, bis eine feste Verbindung hergestellt ist.



4. Drehen Sie die Flasche mit aufgesetzter Spritze und Adapter auf den Kopf.
5. Ziehen Sie den Kolben heraus, um das Arzneimittel in den Spender aufzuziehen.



6. Drehen Sie die Flasche mit Adapter und Spritze zurück in die aufrechte Stellung.
7. Entfernen Sie die Spritze und nehmen Sie das Arzneimittel ein.
8. Setzen Sie den Schraubverschluss zurück auf die Flasche.



Wenn Sie eine größere Menge von Cozaar eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viel Cozaar Suspension zum Einnehmen eingenommen haben, verständigen Sie sofort Ihren Arzt. Anzeichen einer Überdosierung sind niedriger Blutdruck und/oder ein zu schneller, aber möglicherweise auch zu langsamer Herzschlag.

Wenn Sie die Einnahme von Cozaar vergessen haben

Wenn Sie versehentlich die Einnahme Ihrer täglichen Dosis vergessen haben, nehmen Sie bitte die nächste Dosis wie verordnet. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um die vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Falls folgende Beschwerden auftreten, nehmen Sie Losartan nicht mehr ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt oder begeben sich in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses:

Eine schwerwiegende allergische Reaktion (Hautausschlag, Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann).

Dies ist eine schwerwiegende, aber seltene Nebenwirkung, die mehr als einen von 10.000, aber weniger als einen von 1.000 Patienten betrifft. Sie benötigen möglicherweise notärztliche Versorgung oder müssen in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Unbekannte Häufigkeit:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Über folgende Nebenwirkungen wurde bei Cozaar berichtet:

Häufig:

- Schwindel
- niedriger Blutdruck
- Schwächegefühl
- Müdigkeit
- zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)
- zu viel Kalium im Blut (Hyperkaliämie)

Gelegentlich:

- Schläfrigkeit
- Kopfschmerzen
- Schlafstörungen
- Herzklopfen oder -rasen (Palpitationen)
- starke Schmerzen im Brustkorb/Herzengegefühl (Angina pectoris)
- niedriger Blutdruck (besonders nach starkem Flüssigkeitsverlust, z. B. bei Patienten mit schwerer Herzleistungsschwäche oder unter Behandlung mit hochdosierten Entwässerungstabletten)
- dosisabhängige orthostatische Wirkungen wie Blutdruckabfall bzw. Kreislaufstörungen beim Wechsel vom Liegen oder Sitzen zum Stehen
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Bauchschmerzen
- Verstopfung
- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Juckreiz (Pruritus)
- Hautausschlag
- auf bestimmte Körperregionen begrenzte Schwellungen (Ödeme)

Selten:

- Gefäßentzündungen (Vaskulitis einschließlich Purpura Schoenlein-Henoch)
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Parästhesien)
- Ohnmacht (Synkope)
- Herzasen und Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern)
- Schlaganfall
- Leberentzündung (Hepatitis)
- erhöhte Alaninaminotransferase (ALT; Labortest zur Untersuchung der Leberfunktion) im Blut, nach Beendigung der Behandlung üblicherweise rückläufig

Häufigkeit nicht bekannt:

- Verminderung der Anzahl der roten Blutzellen (Anämie)
- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie)

- Migräne
- Husten
- Leberfunktionsstörungen
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Beeinträchtigungen der Nierenfunktion (können nach Beendigung der Behandlung rückläufig sein) einschließlich Nierenversagen
- grippeähnliche Symptome
- Anstieg von Blutharnstoff
- Anstieg von Serum-Kreatinin und Serum-Kalium bei Patienten mit Herzleistungsschwäche
- Rückenschmerzen und Harnwegsinfektionen.

Die Nebenwirkungen bei Kindern entsprechen denjenigen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST COZAAR AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Cozaar nach dem auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Originalbehältnis aufbewahren.

Nach Zubereitung die Suspension zum Einnehmen im Kühlschrank (bei 2 – 8 °C) nicht länger als 4 Wochen aufbewahren.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Cozaar enthält:

Der Wirkstoff ist Losartan-Kalium.

Jeder Beutel enthält 500 mg Losartan-Kalium als Pulver. Medizinisches Fachpersonal oder ein Apotheker mischt jeden Beutel mit 200 ml Lösungsmittel, um eine Suspension herzustellen. Ein ml Suspension enthält 2,5 mg Losartan-Kalium.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Pulver:

mikrokristalline Cellulose (E 460), Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat (E 572), Hyprolöse (E 463), Hypromellose (E464) und Titandioxid (E 171).

Lösungsmittel:

mikrokristalline Cellulose (E 460), Carmellose-Natrium; Citronensäure ; gereinigtes Wasser; Xanthangummi (E 415); Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218); Dinatriumhydrogenphosphat; Kaliumsorbat; Carrageen, Calciumsulfat, Natriumphosphat; Beeren-Zitronenaroma, süß; Glycerin; Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216); Natriumcitrat; Saccharin-Natrium; Sorbitol (E420); entsäuende AF-Emulsion (enthält Wasser, Polydimethylsiloxan, C-14-18-Mono- und Di-Glyceride, Macrogolstearate und Macrogol).

Wie Cozaar aussieht und Inhalt der Packung

Cozaar ist ein weißes bis gebrochen weißes Pulver.

Nach Zubereitung mit dem beigefügten Lösungsmittel ist Cozaar eine weiße bis gebrochen weiße Flüssigkeit.

Cozaar Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in einer Kombinationspackung (Kit) verpackt. Diese enthält:

- Einen Folienbeutel mit Pulver entsprechend 500 mg Losartan-Kalium
- Eine 473-ml-Flasche mit Lösungsmittel
- Eine 240-ml-Flasche mit einem kindersicheren Verschluss zum Anmischen der Suspension
- Eine 10-ml-Spritze für die Einnahme (bzw. Entnahme)
- Einen Flaschen-Adapter (Verbindungsstück) zum Einsetzen

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

(siehe Annex I – ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

COZAAR 2,5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Österreich, Belgien/Luxemburg, Bulgarien, Zypern, Deutschland, Dänemark, Estland, Griechenland, Finnland, Frankreich, Ungarn, Irland, Italien, Litauen, Lettland, Malta, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Slowenien, Spanien, Schweden, vereinigtes Königreich, Island, Norwegen

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Hier abschneiden -----

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte und medizinisches/pharmazeutisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung der Losartan-Kalium Suspension zum Einnehmen [für 200 ml einer 2,5 mg/ml Suspension]

Geben Sie 200 ml Lösungsmittel in die mitgelieferte goldgelbe 240 ml-(PET)-Flasche. Klopfen Sie sanft auf die Seitenkanten des Beutels, bevor Sie ihn öffnen, damit das Pulver nicht haften bleibt. Fügen Sie vorsichtig den gesamten Beutelinhalt in die PET-Flasche mit Lösungsmittel, wobei Sie ggf. an die Seiten des Beutels klopfen und ihn drehen sollten. Es ist normal, dass ein kleiner Pulverrest an der Innenseite des Beutels haften bleibt. Spülen Sie den Beutel NICHT aus! Verschließen Sie die Flasche und schütteln Sie kräftig, um den Inhalt gut zu verteilen. Nach der Zubereitung ist die Losartansuspension zum Einnehmen weiß bis gebrochen weiß. Entfernen Sie den Verschluss, platzieren Sie den Adapter auf den Flaschenhals, und verschließen Sie die Flasche erneut. Die Suspension sollte im Kühlschrank bei 2 – 8 °C nicht länger als 4 Wochen aufbewahrt werden. Schütteln Sie die Suspension vor jeder Anwendung und stellen Sie diese unmittelbar danach zurück in den Kühlschrank.

Verwerfen Sie das überschüssige, bei der Zubereitung der Suspension nicht verwendete Lösungsmittel.

ANHANG III

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die zuständigen nationalen Behörden stellen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Der Antragsteller verpflichtet sich, der zuständigen nationalen Behörde des Referenzmitgliedstaats folgende Informationen zur Beurteilung zu übermitteln:

- Der Periodic Safety Update Report (PSUR) sollte in halbjährlichen Abständen für ein Jahr vorgelegt werden. Nach diesem Jahr werden die Sicherheitsdaten beurteilt, und es wird entschieden sein, ob ein längerer PSUR-Zeitraum zulässig ist. Der PSUR sollte Sicherheitsdaten enthalten, die nach Altersgruppe und verwendeter Formulierung (z. B. Tabletten oder Suspension zum Einnehmen) gegliedert sind.
- Die Folgemaßnahmen sind im Beurteilungsbericht des Ausschusses für Humanarzneimittel dargelegt.