

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>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Österreich	Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Österreich	Cosaar 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Österreich	Cosaar 100 mg - Filmtabletten	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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

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
Zypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	COZAAR	50MG	Filmtablette	Zum Einnehmen
Zypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	COZAAR	100MG	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Niederlande	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	100mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	50mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Niederlande	Cozaar	12.5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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)	Filmtablette	Zum Einnehmen

Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Niederlande	Cozaar	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Niederlande	Cozaar	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Frankreich	Cozaar 100 mg Filmtablettes	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Deutschland	LORZAAR VARIPHARM START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griechenland	COZAAR	12.5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griechenland	COZAAR	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griechenland	COZAAR	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Ungarn Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	12,5 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Ungarn Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	50 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Ungarn Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	100 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 50 mg Filmtablettes	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 100 mg Filmtablettes	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 12.5mg Filmtablettes	12.5mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	LORTAAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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
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
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
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Lettland, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettland	Cozaar 50 mg Filmtablettes	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Lettland, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettland	Cozaar 100 mg Filmtablettes	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgien	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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	Filmtablette	Zum Einnehmen
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 50	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 100	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	COZAAR	12.5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	COZAAR	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	COZAAR	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC	12.5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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
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

Slowenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slowenien	Cozaar 100 mg filmske obložene tablete	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
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
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar 50 mg	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar 100 mg	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 50 MG FILMTABLETTES	50MG	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 25 MG FILMTABLETTES	25MG	Filmtablette	Zum Einnehmen

Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR 100MG FILMTABLETTES	100MG	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	12,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	50 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON COZAAR UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Cozaar (Losartan) wurde in die Liste der Arzneimittel, deren Produktinformation harmonisiert werden soll, aufgenommen, die von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMD(h)) gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG erstellt wurde, um die Abweichungen zwischen den national genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu beseitigen und so diese voneinander abweichenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels innerhalb der Europäischen Union zu harmonisieren. Losartan ist ein oral wirksamer Angiotensin-II- (Ang-II-)Rezeptorantagonist, der auf den AT1-Rezeptor-Subtyp wirkt und dadurch die Wirkung von Ang-II in der Reaktionskaskade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) blockiert. Losartan ist für die Behandlung der Hypertonie angezeigt. Losartan kann auch die Progression der diabetischen Nephropathie verzögern und ist auch zur Reduktion des Fortschreitens der Nierenerkrankung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Mikroalbuminurie (> 30 mg/24 Stunden) oder Proteinurie (> 900 mg/24 Stunden) angezeigt.

Die Hauptbereiche der Diskrepanz zwischen den bestehenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels waren Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete, Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen, und Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung.

Anwendungsgebiete (Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

- Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Die Wirksamkeit und Sicherheit für die Indikation "Behandlung der essenziellen Hypertonie" sind gut belegt. Daher war der CHMP der Ansicht, dass dies eine akzeptable Indikation ist.

-Reduktion des Risikos der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie ("LIFE-Indikation")

Während des Befassungsverfahrens schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Indikation dahin gehend zu ändern, dass "kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität" durch "Schlaganfall" ersetzt wird. Nach sorgfältiger Beurteilung hielt der CHMP diese Indikation für akzeptabel. Die LIFE-Studie wurde bereits früher bewertet und hat zur Zulassung der umfassenderen Indikation geführt, d.h. Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (gemessen durch die kombinierte Inzidenz von kardiovaskulär bedingtem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt) und nicht nur des Schlaganfalls. Diese Indikation wird zurzeit vom Antragsteller vorgeschlagen und ist in 15 Mitgliedstaaten der EU zugelassen worden. Der Grund für diese breitere Indikation ist, dass die LIFE-Studie keine placebokontrollierte Studie, die nur die Wirkung auf Schlaganfälle im Vergleich zu einem Placebo untersuchte, sondern eine verumkontrollierte Studie war, die eine antihypertensive Behandlung auf der Basis von Losartan mit einer antihypertensiven Behandlung auf der Basis von Atenolol unter Verwendung eines kombinierten primären Endpunktes aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt miteinander verglich. Dieser kombinierte Endpunkt ist als repräsentativ für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu betrachten und hat bei vielen Arzneimitteln, die im CHMP erörtert wurden (z.B. Statine), zu dieser Indikation geführt.

Zum Zeitpunkt der Studie hatte sich gezeigt, dass die Betablockade allein oder in Kombination mit Diuretika die Raten vieler kardiovaskulärer Ereignisse um 15-45 % senkt. In der LIFE-Studie wurde ein zusätzlicher Nutzen hinsichtlich des Schlaganfalls für die auf Losartan basierende Therapiestrategie festgestellt, während die Wirkungen hinsichtlich Myokardinfarkten und der kardiovaskulären Mortalität ähnlich waren, was darauf hindeutet, dass die nachgewiesene günstige Wirkung der Betablockade auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität allgemein auch bei Losartan vorhanden war.

Seither ist die günstige Wirkung von Atenolol bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in Frage gestellt worden. Eine kürzliche Übersicht im BMJ zeigt, dass speziell die

vorbeugende Wirkung von Atenolol auf die Inzidenz von Schlaganfällen geringer als für andere Antihypertensiva ist (RR = 1,26; 95 %-KI 1,15 bis 1,38). Somit bringt die beobachtete 25%ige Risikoreduktion unter Losartan verglichen mit Atenolol die Schutzwirkung von Losartan bezüglich Schlaganfällen in denselben Bereich wie bei anderen Antihypertensiva.

Daher wurde die vorgeschlagene Indikation vom CHMP-Plenum mit Stimmenmehrheit als genehmigungsfähig angesehen und wird mit folgendem Wortlaut befürwortet: “Reduktion des Schlaganfallrisikos bei Hypertonikern mit elektrokardiographisch dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie”.

- Nephroprotektion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Proteinurie

Der CHMP war der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Indikation positiv ist. Die vorgeschlagene Indikation stützt sich auf die Ergebnisse der RENAAL-Studie, in der die Wirkung von Losartan auf einen kombinierten primären Endpunkt aus renalen Endpunkten und Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Proteinurie untersucht wurde. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zum Placebo zu einer Risikoreduktion von 16,1 % bei der Anzahl der Patienten, bei denen der kombinierte primäre Endpunkt eintrat. Außerdem zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion in Bezug auf die Verdopplung des Serumkreatinins und die terminale Niereninsuffizienz in der mit Losartan behandelten Patientengruppe. Diese Ergebnisse wurden als klinisch relevant für diese Patientengruppe betrachtet. Daher schlug der CHMP vor, den Wortlaut der Indikation zu ändern in “Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-II-Diabetes mit Proteinurie > 0,5 g/Tag im Rahmen einer antihypertensiven Behandlung”, um die Einschlusskriterien der RENAAL-Studie zu berücksichtigen.

- Herzinsuffizienz (als Mittel der zweiten Wahl, wenn ACE-Hemmer ungeeignet sind)

Der CHMP hatte Bedenken, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Indikation nicht adäquat belegt werden konnte. Diese Indikation stützt sich vor allem auf die Ergebnisse der klinischen Studien ELITE I und II. Nach Ansicht des CHMP reichen die Daten dieser Studien möglicherweise nicht aus, um den behaupteten Nutzen zu belegen. Während ELITE I auf eine Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Herzinsuffizienz bei den Patienten unter Losartan im Vergleich zu Captopril hindeutete, hatte die ELITE-II-Studie keine ausreichende Power, um die gleiche Wirksamkeit von Losartan und Captopril zu belegen. Darüber hinaus lieferte die Studie keine Informationen darüber, ob höhere Dosen von Losartan (über 50 mg) die Wirksamkeit verbessern. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass eine zurzeit laufende Studie (HEAAL) zum Vergleich von 50 mg und 150 mg Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz möglicherweise relevante Informationen zur Frage der Dosierung liefern und weiteren offenen Fragen wie etwa den beobachteten negativen Ergebnissen bei Patienten unter Betablockern und Losartan nachgehen könnte.

Nach einem Mehrheitsbeschluss im CHMP-Plenum empfahl der CHMP, den folgenden Wortlaut vorzuschlagen, um die Daten aus den Studien ELITE I und II im Rahmen einer Second-Line-Indikation zu berücksichtigen: “Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (bei Patienten ab 60 Jahren), wenn die Behandlung mit ACE-Hemmern aufgrund einer Unverträglichkeit oder von Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt wurden, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion größer oder gleich 40 % haben und unter der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz stabil eingestellt sein. Die Kombination von Losartan mit einem Betablocker sollte mit Vorsicht angewendet werden.”

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

Der CHMP war der Ansicht, dass die folgenden Gegenanzeigen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Cozaar in allen Mitgliedstaaten aufgenommen werden müssten: Schwangerschaft und Stillzeit, stark eingeschränkte Leberfunktion, Angina pectoris, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung, Nierenarterienstenose, Nierentransplantationspatienten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung (Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

Der CHMP war der Ansicht, dass die folgenden Warnhinweise in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Cozaar in allen Mitgliedstaaten aufgenommen werden müssten: Überempfindlichkeit, Angioödem, Operationen, Anästhesie, Hämodialyse, Nierentransplantation, Patienten mit schwarzer Hautfarbe, obstruktive Herzklappenerkrankung.

Schwangerschaft und Stillzeit

Der CHMP war der Ansicht, dass der Text bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6) geändert werden müsste, um das Ergebnis des PhVWP-Berichts über ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA) sowie die Empfehlungen zur Anwendung während des ersten Schwangerschaftsdrittels (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) zu berücksichtigen. Bei Schwangerschaft und Stillzeit sollte Losartan kontraindiziert sein, und der entsprechende Text sollte in die Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die betreffenden Abschnitte der Packungsbeilage aufgenommen werden.

Anwendung von Losartan bei Kindern und Jugendlichen

Aufgrund der Daten, die während des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 30 vorgelegt wurden, und des Ergebnisses der Bewertung dieser pädiatrischen Daten in Rahmen des EU Worksharing Projects war der CHMP der Ansicht, dass die Schlussfolgerungen des European Paediatric Worksharing Projects zu Losartan in die Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufgenommen werden müssen.

Der folgende Text wurde dem Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinzugefügt:

Hypertonie bei Kindern

Es gibt begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Losartan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-16 Jahren bei der Behandlung der Hypertonie (siehe 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften). Es stehen begrenzte pharmakokinetische Daten für hypertensive Kinder im Alter von über einem Monat zur Verfügung (siehe 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften).

Für Patienten, die Tabletten schlucken können, beträgt die empfohlene Dosis 25 mg einmal täglich bei Patienten > 20 bis < 50 kg. In Ausnahmefällen kann die Dosis auf maximal 50 mg einmal täglich erhöht werden. Die Dosierung sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

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

Losartan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren, weil nur begrenzte Daten für diese Patientengruppe zur Verfügung stehen.

Es wird nicht empfohlen bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m², da keine Daten zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Losartan wird auch nicht empfohlen bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe auch Abschnitt 4.4).

Der folgende Text wurde dem Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinzugefügt:

Hypotonie und Störung des Elektrolyt-/Flüssigkeitsgleichgewichts

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis und nach Erhöhung der Dosis, bei Patienten mit Volumen- und/oder Natriumdepletion durch starke diuretische Therapie, Salzrestriktion in der Ernährung, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände sollten korrigiert

werden, bevor <COZAAR> verabreicht wird, oder es sollte eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). *Dies gilt auch für Kinder.*

Eingeschränkte Leberfunktion

Aufgrund von pharmakokinetischen Daten, die bei Patienten mit Leberzirrhose wesentlich erhöhte Plasmakonzentrationen von Losartan zeigen, sollte für Patienten mit einer Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden. Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Losartan bei Patienten mit starker Leberfunktionseinschränkung. Deshalb darf Losartan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurden Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagens berichtet (insbesondere bei Patienten, deren Nierenfunktion vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängig ist sowie Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenfunktionsstörung). Wie bei anderen Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurden außerdem Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie zu einer solitären Niere berichtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Absetzen der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie zu einer solitären Niere mit Vorsicht angewendet werden.

Losartan wird nicht empfohlen bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m², da keine Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4,2).

Während der Behandlung mit Losartan sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden, da sie sich verschlechtern kann. Dies gilt vor allem, wenn Losartan bei Vorliegen anderer Erkrankungen (Fieber, Dehydratation), die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, verabreicht wird.

Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Losartan und ACE-Hemmern die Nierenfunktion beeinträchtigt. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Losartan und ACE-Hemmern nicht empfohlen.

Der folgende Text wurde dem Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinzugefügt:

Das Nebenwirkungsprofil bei pädiatrischen Patienten scheint mit dem bei erwachsenen Patienten vergleichbar zu sein. Die Daten für die pädiatrische Population sind begrenzt.

Der folgende Text wurde dem Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinzugefügt:

Hypertonie bei Kindern

Die antihypertensive Wirkung von Cozaar wurde in einer klinischen Studie mit 177 hypertensiven pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren mit einem Körpergewicht > 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73 m² belegt. Patienten, die > 20 kg bis < 50 kg wogen, erhielten 2,5, 25 oder 50 mg Losartan täglich und Patienten mit einem Körpergewicht > 50 kg erhielten 5, 50 oder 100 mg Losartan täglich. Nach drei Wochen hatte die einmal tägliche Gabe von Losartan den Blutdruck am Ende des Dosierungsintervalls dosisabhängig gesenkt.

Insgesamt zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Kurve. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde sehr deutlich erkennbar in der niedrigen Dosisgruppe im Vergleich zur mittleren Dosisgruppe (Phase I: -6,2 mmHg gegenüber -11,65 mmHg), während sie beim Vergleich der mittleren Dosisgruppe mit der hohen Dosisgruppe abgeschwächt war (Phase I: -11,65 mmHg gegenüber -12,21 mmHg). Die niedrigsten untersuchten Dosen, 2,5 mg und 5 mg, die einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,07 mg/kg entsprechen, hatten offenbar keine einheitliche antihypertensive Wirksamkeit.

Diese Ergebnisse bestätigten sich während der Phase II der Studie, in der die Patienten nach dreiwöchiger Behandlung für die Weiterbehandlung mit Losartan oder mit einem Placebo randomisiert wurden. Der Unterschied im Blutdruckanstieg verglichen mit dem Placebo war in der mittleren Dosisgruppe am größten (6,70 mmHg für die mittlere Dosis gegenüber 5,38 mmHg für die hohe Dosis). Der Anstieg des diastolischen Blutdrucks am Ende des Dosierungsintervalls war bei Patienten unter Placebo und Patienten, die mit Losartan in der niedrigsten Dosis weiterbehandelt wurden, in jeder Gruppe gleich, was wiederum darauf hindeutet, dass die niedrigste Dosis in jeder Gruppe keine wesentliche 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 zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurde ebenfalls nicht untersucht.

Der folgende Text wurde dem Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinzugefügt:

Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten

Die Pharmakokinetik von Losartan wurde bei 50 hypertensiven pädiatrischen Patienten im Alter von > 1 Monat bis < 16 Jahren nach einmal täglicher oraler Verabreichung von etwa 0,54 bis 0,77 mg/kg Losartan (mittlere Dosen) untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass der aktive Metabolit aus Losartan in allen Altersgruppen gebildet wird. Außerdem zeigten die Ergebnisse weitgehend ähnliche pharmakokinetische Parameter von Losartan nach oraler Verabreichung bei Säuglingen und Kleinkindern, Vorschulkindern, Schulkindern und Jugendlichen. Die pharmakokinetischen Parameter für den Metaboliten unterschieden sich stärker zwischen den Altersgruppen. Beim Vergleich von Vorschulkindern mit Jugendlichen wurden diese Unterschiede statistisch signifikant. Die Exposition war bei Säuglingen/Kleinkindern vergleichsweise hoch.

Der folgende Text wurde in Abschnitt 2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Cozaar beachten? der Packungsbeilage aufgenommen:

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

<COZAAR> wurde bei Kindern untersucht. Falls Sie nähere Informationen wünschen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Gegenstands des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage;
- die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet;
- der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die folgenden Indikationen harmonisiert werden könnte:
 - Behandlung der essenziellen Hypertonie

- Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit Proteinurie > 0,5 g/Tag im Rahmen einer antihypertensiven Behandlung
 - Reduktion des Schlaganfallrisikos bei Hypertonikern mit elektrokardiographisch dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie (siehe Abschnitt 5.1, LIFE-Studie, Ethnische Zugehörigkeit)
 - Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (bei Patienten ≥ 60 Jahre), wenn die Behandlung mit ACE-Hemmern aufgrund einer Unverträglichkeit, *insbesondere Husten*, oder Gegenanzeige als ungeeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt wurden, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40 % haben und unter der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz stabil eingestellt sein.
- bei Schwangerschaft und Stillzeit sollte Losartan kontraindiziert sein, und der entsprechende Text sollte in die Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die betreffenden Abschnitte der Packungsbeilage aufgenommen werden;
- die Anwendung von Losartan bei pädiatrischen Patienten sollte in die Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufgenommen werden;
- hat der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Cozaar und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind, empfohlen.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar und zugehörige Namen (siehe Annex I)> 12,5 mg Filmtabletten
<Cozaar und zugehörige Namen (siehe Annex I)> 25 mg Filmtabletten
<Cozaar und zugehörige Namen (siehe Annex I)> 50 mg Filmtabletten
<Cozaar und zugehörige Namen (siehe Annex I)> 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede <Cozaar> 12,5 mg Tablette enthält 12,5 mg Losartan (als Kaliumsalz).
Jede <Cozaar> 25 mg Tablette enthält 25 mg Losartan (als Kaliumsalz).
Jede <Cozaar> 50 mg Tablette enthält 50 mg Losartan (als Kaliumsalz).
Jede <Cozaar> 100 mg Tablette enthält 100 mg Losartan (als Kaliumsalz).

Sonstige Bestandteile:

Jede <Cozaar> 12,5 mg Tablette enthält 25,25 mg Lactose-Monohydrat.
Jede <Cozaar> 25 mg Tablette enthält 12,75 mg Lactose-Monohydrat.
Jede <Cozaar> 50 mg Tablette enthält 25,5 mg Lactose-Monohydrat.
Jede <Cozaar> 100 mg Tablette enthält 51,0 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

[nationale Angaben]

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

<Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

Blaue, ovale Filmtabletten mit der Beschriftung „11“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

<Cozaar> 25 mg Filmtabletten

Weißer, ovale Filmtabletten ohne Bruchrille mit der Beschriftung „951“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

<Cozaar> 50 mg Filmtabletten

Weißer, ovale Filmtabletten mit der Beschriftung „952“ auf einer Seite und einer Bruchrille auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

<Cozaar> 100 mg Filmtabletten

Weißer, tropfenförmige Filmtabletten mit der Beschriftung „960“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

[nationale Angaben]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essenziellen Hypertonie.
- Behandlung einer Nierenerkrankung bei 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 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 $\leq 40\%$ aufweisen sowie unter Herzinsuffizienztherapie klinisch stabil sein.

- Reduktion des Schlaganfallrisikos bei hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie (siehe Abschnitt 5.1: LIFE Studie, ethnische Zugehörigkeit).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Losartan Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.
<Cozaar> kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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.

<Cozaar> kann zusammen mit anderen Antihypertonika insbesondere Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid) gegeben werden.

Hypertonie bei Kindern

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 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften). Bei hypertonen Kindern im Alter von mehr als einen Monat stehen eingeschränkt pharmakokinetische Daten zur Verfügung (siehe 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften).

Für Patienten, die Tabletten schlucken können, beträgt die empfohlene Dosierung 25 mg/einmal täglich bei einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg. In Ausnahmefällen kann die Dosis bis maximal 50 mg einmal täglich erhöht werden. 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.

Die Anwendung von Losartan wird bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe begrenzt Daten zur Verfügung stehen.

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. <Cozaar> kann sowohl zusammen mit anderen Antihypertonika (z. B. Diuretika, Kalziumantagonisten, Alpha- oder Betarezeptorenblockern sowie zentral wirksamen Antihypertonika) als auch mit Insulin und anderen häufig verwendeten Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen, Glitazonen und Glucosidasehemmern) gegeben werden.

Herzinsuffizienz

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

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 Patienten mit Hämodialyse:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit Hämodialyse ist keine Änderung 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.

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 Abschnitte 4.4 und 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 <Cozaar> ausgeglichen werden oder es sollte eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies gilt ebenso bei Kindern.

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 <Cozaar> behandelten Patientengruppe eine Hyperkaliämie häufiger auf als in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.8 unter "Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung – Untersuchungen" sowie unter "Erfahrungen nach Markteinführung – Untersuchungen"). 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 auch 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 Nierenfunktionsstörungen

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.

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.

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.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan kann durch andere Antihypertonika verstärkt werden. Andere eine Hypotonie verursachende Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin:

Gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln, deren Haupt- oder Nebenwirkung die Blutdrucksenkung ist, 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 (z. B. Heparin) können, 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 mit Vorsicht besonders bei älteren Patienten 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 Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). 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 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

4.8 Nebenwirkungen

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).

In kontrollierten klinischen Studien bei essenzieller Hypertonie, Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie, chronischer Herzinsuffizienz sowie bei Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung war die häufigste Nebenwirkung Schwindel.

Hypertonie

In kontrollierten klinischen Studien zu essenzieller Hypertonie mit Losartan 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

Hypertoniepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie

In einer kontrollierten klinischen Studie bei Patienten 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 bei Patienten 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

Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit renaler Beteiligung

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Patienten 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 Placebo:

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,- Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Nicht bekannt: Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:

Nicht bekannt: Harnwegsinfektionen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Nicht bekannt: Grippeähnliche Symptome

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-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

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).

Untersuchungen:

In kontrollierten klinischen Studien wurden selten klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern mit der Einnahme von Losartan assoziiert. Selten kam es zu einem Anstieg der ALT und dieser war nach Absetzen der Therapie gewöhnlich reversibel. In klinischen Studien zur Hypertonie kam es bei 1,5 % der Patienten zu einer Hyperkaliämie (Serum-Kalium > 5,5 mmol/l). In einer klinischen Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Nephropathie entwickelten 9,9 % der Patienten, die mit Losartan behandelt wurden, und 3,4 % der Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden, eine Hyperkaliämie (> 5,5 mEq/l) (siehe Abschnitt 4.4, Störungen des Elektrolythaushalts).

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Herzinsuffizienz-Patienten wurde über einen Anstieg von Blutharnstoff, Serum-Kreatinin und Serum-Kalium berichtet.

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 liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. 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 und Art und Schwere der Symptome. Die Wiederherstellung stabiler 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
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 9193 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 1513 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 3152 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 Plazebo-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 <Cozaar> wurde in einer klinischen Studie mit 177 hypertonen Kindern zwischen 6-16 Jahren mit einem Körpergewicht über 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73 m² 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 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 Blutdruckwertes 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.

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

Bei Frauen mit Hypertonie waren die Plasmaspiegel von Losartan bis zu 2fach höher als bei Männer 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 hypertensiven 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 Serumkreatinins, 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

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Lactose-Monohydrat

vorverkleisterte Maisstärke

Magnesiumstearat (E572)

Hyprolose (E463)

Hypromellose (E464)

<Cozaar> 12,5 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg enthalten Kalium in den folgenden Mengen: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) bzw. 8,48 mg (0,216 mEq).

<Cozaar> 12,5 mg Tabletten können auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171), Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132) enthalten.

<Cozaar> 25 mg Tabletten können auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171) enthalten.

<Cozaar> 50 mg Tabletten können auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171) enthalten.

<Cozaar> 100 mg Tabletten können auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171) enthalten.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

<Cozaar> 12,5 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 oder 500 Filmtabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten. Eine Packung mit 35 Tabletten (21 Tabletten mit 12,5 mg und 14 Tabletten mit 50 mg) oder 28 Tabletten (21 Tabletten mit 12,5 mg und 7 Tabletten mit 50 mg) in PVC/PE/PVDC Blisterpackungen steht zur Dosiseinstellung zur Verfügung.

<Cozaar> 25 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7 oder 28 Tabletten.

<Cozaar> 50 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 oder 500 Filmtabletten. HDPE Flaschen mit 100 oder 300 Tabletten. PVC/Aluminiumfolie/Nylon Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 10, 14 und 28 Filmtabletten. Eine Packung mit 35 Tabletten (21 Tabletten mit 12,5 mg und 14 Tabletten mit 50 mg) oder 28 Tabletten (21 Tabletten mit 12,5 mg und 7 Tabletten mit 50 mg) in PVC/PE/PVDC Blisterpackungen steht zur Dosiseinstellung zur Verfügung.

<Cozaar> 100 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Filmtabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[nationale Angaben]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar> 12,5 mg Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 oder 500 Filmtabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar> 12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blister für <Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

Losartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar> 12,5 mg HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar> 12,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Flaschenetikett für <Cozaar> 12,5 mg HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

N/A

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar> 25 mg Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 25 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten

28 Filmtabletten

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar> 25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blister für <Cozaar> 25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 25 mg Filmtabletten

Losartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar> 50 mg Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 50 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 oder 500 Tabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar> 50 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blister für <Cozaar> 50 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 50 mg Filmtabletten

Losartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar> 50 mg HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 50 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 oder 300 Tabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar> 50 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Flaschenetikett für <Cozaar> 50 mg HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 50 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 oder 300 Tabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[nationale Angaben]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar> 100 mg Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 100 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Tabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar> 100 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blister für <Cozaar> 100 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar>100 mg Filmtabletten

Losartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar> 100 mg HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 100 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Tabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar> 100 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Flaschenetikett für <Cozaar> 100 mg HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 100 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Tabletten.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[nationale Angaben]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar> 12,5 mg und 50 mg (Blisterpackung zur Dosiseinstellung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

<Cozaar> 50 mg Filmtabletten

Losartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede <Cozaar> 12,5 mg Filmtablette enthält 12,5 mg Losartan-Kalium.

Jede <Cozaar> 50 mg Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

35 Tage bzw.

28 Tage Starter-Packung

Jede Packung enthält 35 Tabletten

21 Filmtabletten mit 12,5 mg und 14 Filmtabletten mit 50 mg Losartan-Kalium.

Jede Packung enthält 28 Tabletten

21 Filmtabletten mit 12,5 mg und 7 Filmtabletten mit 50 mg Losartan-Kalium.

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:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Den Blister im Umkarton aufbewahren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar> 12,5 mg

<Cozaar> 50 mg

MINDESTANGABEN AUF DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG

Blisterkarte

Blister für <Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

Blister für <Cozaar> 50 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar> 12,5 mg Filmtabletten

<Cozaar> 50 mg Filmtabletten

Losartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[nationale Angaben]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

oder

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

WOCHE 1

(Tag 1-7)

1 Tablette = 12,5 mg täglich

Diese Karte zuerst verwenden

WOCHE 2

(Tag 8-14)

2 Tabletten = 25 mg täglich

WOCHE 3

(Tag 15-21)

1 Tablette = 50 mg täglich

WOCHE 4

(Tag 22-28)

1 Tablette = 50 mg täglich

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

<Cozaar> Filmtabletten 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 dieselben 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 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 Reptoren, 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 Patienten mit Bluthochdruck (Hypertonie);
- zum Schutz der Nieren bei Patienten mit Bluthochdruck und Zuckerkrankheit (Typ-2-Diabetes mellitus) und durch Laboruntersuchungen nachgewiesener beeinträchtigter Nierenfunktion mit einer Eiweißausscheidung $\leq 0,5$ 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
- wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft vermuten oder planen (siehe Schwangerschaft und Stillzeit).
- wenn Sie stillen.

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 (Nierenarterienstose) 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 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. 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.

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.

Patienten mit Bluthochdruck

Die Behandlung beginnt üblicherweise mit 50 mg Losartan (1 Tablette <Cozaar> 50 mg) einmal täglich. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird etwa 3-6 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht.

Bei einigen Patienten kann die Dosis auf <Cozaar>100 mg Losartan (2 Filmtabletten <Cozaar> 50 mg Filmtabletten) 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.

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

Die Behandlung beginnt üblicherweise mit 50 mg Losartan (1 Tablette <Cozaar> 50 mg) einmal täglich. Die Dosis kann später auf 100 mg Losartan (2 Filmtabletten <Cozaar> 50 mg) einmal täglich erhöht werden, in Abhängigkeit vom Ansprechen Ihres Blutdrucks.

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

Patienten mit Herzleistungsschwäche

Die Behandlung beginnt üblicherweise mit 12,5 mg einmal täglich (1 Tablette <Cozaar> 12,5 mg). 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 (entsprechend 1 Filmtablette <Cozaar> 50 mg), 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").

Einnahme

Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Versuchen Sie, <Cozaar> täglich zur gleichen Zeit einzunehmen. Es ist wichtig, dass Sie <Cozaar> solange einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen andere Anweisungen gibt.

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

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, oder ein Kind Tabletten geschluckt hat, verständigen Sie sofort Ihren Arzt. Symptome 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 Tablette 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: tritt bei mehr als 1 von 10 Behandelten auf

Häufig: tritt bei 1 von 100 bis 1 von 10 Behandelten auf

Gelegentlich: tritt bei 1 von 1.000 bis 1 von 100 Behandelten auf

Selten: tritt bei 1 von 10.000 bis 1 von 1.000 Behandelten auf

Sehr selten: tritt bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten auf

Häufigkeit nicht bekannt: (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)
- Herzrasen und Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern)
- Schlaganfall
- Leberentzündung (Hepatitis)
- erhöhte Alaninaminotransferasen (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
- Beinträchtigung 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

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.

<Cozaar> in der Originalverpackung aufbewahren.

Öffnen Sie die Blisterpackung erst, wenn Sie das Arzneimittel einnehmen wollen.

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.

Jede <Cozaar> 12,5 mg Filmtablette enthält 12,5 mg Losartan-Kalium.

Jede <Cozaar> 25 mg Filmtablette enthält 25 mg Losartan-Kalium.

Jede <Cozaar> 50 mg Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium.

Jede <Cozaar> 100 mg Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat (E572), Hyprolose (E463), Hypromellose (E464).

<Cozaar> 12,5 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg enthalten Kalium in den folgenden Mengen: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) bzw. 8,48 mg (0,216 mEq).

Die <Cozaar> 12,5 mg Tabletten können auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171), Indigokarmin-Aluminumsalz (E132) enthalten.

Die <Cozaar> 25 mg Tabletten können auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171) enthalten.

Die <Cozaar> 50 mg Tabletten können auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171) enthalten.

Die <Cozaar> 100 mg Tabletten können auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171) enthalten.

Wie <Cozaar> aussieht und Inhalt der Packung

<Cozaar> stehen als Filmtabletten mit 12,5 mg Losartan-Kalium ohne Bruchrille zur Verfügung.

<Cozaar> stehen als Filmtabletten mit 25 mg Losartan-Kalium ohne Bruchrille zur Verfügung.

<Cozaar> stehen als Filmtabletten mit 50 mg Losartan-Kalium mit Bruchrille zur Verfügung.

<Cozaar> stehen als Filmtabletten mit 100 mg Losartan-Kalium ohne Bruchrille zur Verfügung.

<Cozaar> Filmtabletten sind in folgenden Packungen erhältlich:

<Cozaar> 12,5 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 oder 500 Filmtabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten. Eine Packung mit 35 Tabletten (21 Tabletten mit 12,5 mg und 14 Tabletten mit 50 mg) oder 28 Tabletten (21 Tabletten mit 12,5 mg und 7 Tabletten mit 50 mg) in PVC/PE/PVDC Blisterpackungen steht zur Dosiseinstellung zur Verfügung.

<Cozaar> 25 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7 oder 28 Tabletten.

<Cozaar> 50 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 oder 500 Filmtabletten. HDPE Flaschen mit 100 oder 300 Tabletten. PVC/Aluminiumfolie/Nylon Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 10, 14 und 28 Filmtabletten. Eine Packung mit 35 Tabletten (21 Tabletten mit 12,5 mg und 14 Tabletten mit 50 mg) oder 28 Tabletten (21 Tabletten mit 12,5 mg und 7 Tabletten mit 50 mg) in PVC/PE/PVDC Blisterpackungen steht zur Dosiseinstellung zur Verfügung.

<Cozaar> 100 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Filmtabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

<Nationale Angaben>

< Nationale Angaben >

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

Mitgliedsstaat Phantasiebezeichnung

Österreich Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten

Österreich	Cosaar 50 mg - Filmtabletten
Österreich	Cosaar 100 mg - Filmtabletten
Belgien	COZAAR 100 mg
Belgien	COZAAR 50 MG
Belgien	COZAAR 12,5 mg
Belgien	COZAAR CARDIO START
Belgien	LOORTAN 100 mg
Belgien	LOORTAN 50 mg
Belgien	LOORTAN 12,50 mg
Belgien	LOORTAN CARDIO START
Bulgarien	Cozaar
Zypern	COZAAR
Dänemark	Cozaar, Cozaar Startpakke
Estland	Cozaar, Cozaar 12,5 mg
Finnland	Cozaar
Frankreich	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Frankreich	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Deutschland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten
Deutschland	LORZAAR 100 mg Filmtabletten
Deutschland	LORZAAR 50 mg Filmtabletten
Deutschland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten
Deutschland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten
Deutschland	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten
Deutschland	PINZAAR 100 mg Filmtabletten
Deutschland	PINZAAR 50 mg Filmtabletten
Deutschland	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten
Griechenland	COZAAR
Ungarn	Cozaar
Irland	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Irland	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Irland	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets
Italien	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Italien	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Lettland	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Lettland	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Litauen	Cozaar (Losartan)
Luxemburg	COZAAR 100 mg
Luxemburg	COZAAR 50 MG
Luxemburg	COZAAR 12,5 mg
Luxemburg	COZAAR CARDIO START
Luxemburg	LOORTAN 100 mg

Luxemburg	LOORTAN 50 mg
Luxemburg	LOORTAN 12,50 mg
Luxemburg	LOORTAN CARDIO START
	"Cozaar 100 mg"
Malta	pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar 50 mg"
	pilloli miksija b'rita
Niederlande	Cozaar 50
Niederlande	Cozaar 100
Polen	COZAAR
Portugal	COZAAR
Portugal	COZAAR 100 mg
Portugal	COZAAR IC
Portugal	COZAAR IC – Titulação
Portugal	LORTAAN IC
Portugal	LORTAAN IC- Titulação
Portugal	LORTAAN
Portugal	LORTAAN 100mg
Rumänien	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Slowenien	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Slowenien	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Slowenien	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Spanien	Cozaar 12,5 mg Inicio
Spanien	Cozaar 50 mg
Spanien	Cozaar 100 mg
Schweden	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Schweden	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Schweden	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Schweden	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Vereinigtes Königreich	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS
Vereinigtes Königreich	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS
Vereinigtes Königreich	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS
Island	Cozaar
Norwegen	Cozaar

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im MM/JJJJ.