

Datum: 12.12.2011
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-111207-23629-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Losartan- hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller generischen **Losartan** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

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 auch Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

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

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Einnahme oder nach Erhöhung der Dosis, kann bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust und/oder Salzverlust durch forcierte Diurese oder hoch dosierte Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände sollten vor der Gabe von Losartan ausgeglichen werden oder es sollte eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies gilt ebenso bei Kindern von 6 bis 18 Jahren.

Störungen des Elektrolythaushalts

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit oder ohne Diabetes mellitus liegt häufig ein Elektrolytungleichgewicht vor, das beachtet werden sollte. In einer klinischen Studie, die mit Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie durchgeführt wurde, trat bei der mit Losartan behandelten Patientengruppe eine Hyperkaliämie häufiger auf als in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.8).

Deshalb sollten die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig überwacht werden; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden.

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

Leberfunktionsstörungen

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

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

Nierenfunktionsstörung

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.

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

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

Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrung 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 Herzerkrankungen und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung einen Myokardinfarkt oder einen 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. Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion ist erforderlich.

Die Kombination von Losartan mit einem Betablocker sollte mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Patienten unter dieser Behandlung sollten regelmäßig und sorgfältig überwacht werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie mit anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist erforderlich.

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

Dieses Arzneimittel enthält Laktose.

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

Schwangerschaft

Eine Therapie mit Losartan darf während einer Schwangerschaft nicht eingeleitet werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, müssen auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung der Losartan-Therapie als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die Losartan-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, ist eine alternative Therapie einzuleiten. (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 mit 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. Die gleichzeitige Gabe von anderen Substanzen, die als Nebenwirkung eine Hypotonie verursachen können (wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin) kann das Risiko für eine 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. selektive 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 oder Diuretika 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.

Eine zweifache Blockade (z.B. durch Hinzufügen eines ACE-Hemmers zu einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) sollte nur auf einzelne genau definierte Fälle beschränkt werden, wobei die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden muss. Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit bestehender athereosklerotischer Erkrankung, Herzfehler oder mit Diabetes mit Endorganschaden die zweifache Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit einer höheren Häufigkeit von Hypotonie, Synkopen, Hyperkaliämie und Veränderungen der Nierenfunktion (inklusive Nierenversagen) assoziiert ist, als bei Patienten die nur ein Arzneimittel erhalten, das das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmt.

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, sind auf alternative blutdrucksenkende Therapie mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen, es sei denn, dass die Fortführung einer Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, ist die Losartan-Therapie umgehend zu beenden, und falls angezeigt, eine alternative Therapie einzuleiten.

Die 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). 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

Da keine Informationen über die Anwendung von Losartan während der Stillzeit vorhanden sind, wird die Anwendung von Losartan nicht empfohlen und eine alternative Behandlung mit einem etablierten Sicherheitsprofil ist während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere während der Stillzeit von Neu- oder Frühgeborenen.

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

Losartan wurde in klinischen Studien wie folgt untersucht:

- in kontrollierten klinischen Studien mit > 3.000 erwachsenen Patienten ab 18 Jahren zu essenzieller Hypertonie
- in einer kontrollierten klinischen Studie mit > 9.000 Patienten zwischen 55 und 80 Jahren mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie.
- in kontrollierten klinischen Studien mit > 7.700 erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
- in einer kontrollierten klinischen Studie mit > 1.500 Patienten ab 31 Jahren mit Typ II-Diabetes mellitus und Proteinurie
- in einer kontrollierten klinischen Studie mit 177 pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 16 Jahren mit Hypertonie.

In diesen klinischen Studien war die häufigste Nebenwirkung Schwindel.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:

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

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.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	3			5, 6
Thrombozytopenie				6
Erkrankungen des Immunsystems				
Überempfindlichkeitsreaktionen:				
Anaphylaktische Reaktionen			6	
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.			6	
Vaskulitis einschließlich Purpura Schoenlein-Henoch			6	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen				
Hyperkaliämie	1,4**	3*		
Hyponatriämie				6
Hypoglykämie	4			
Psychiatrische Erkrankungen				
Depression				6
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel	1,2,3,4			
Somnolenz		1		
Kopfschmerzen		1,3		





Schlafstörungen		1		
Parästhesien			3	
Migräne				6
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Vertigo	1,2			
Tinnitus				6
Herzerkrankungen				
Palpitationen		1		5
Angina pectoris		1		
Synkope			3	5
Vorhofflimmern			3	
zerebraler Insult			3	
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie	3, 4			
symptomatische Hypotonie besonders bei Patienten mit intravasalem Flüssigkeitsverlust, z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter Behandlung mit hochdosierten Diuretika		1		
(dosisabhängige) orthostatische Hypotonie	3	1		5
Hautausschlag		1		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Dyspnoe		3		
Husten		3		6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Bauchschmerzen		1		
Obstipation		1		
Diarrhoe		3		5, 6
Übelkeit		3		
Erbrechen		3		
Pankreatitis				6
Leber- und Gallenerkrankungen				
Leberfunktionsstörung				6
Hepatitis			6	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Urtikaria		3		6
Pruritus		3		6
Hautausschlag		3		6
Lichtüberempfindlichkeit				6
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Rückenschmerzen				5
Muskelschmerzen				6
Gelenksschmerzen				6



Rhabdomyolyse				6
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege				
Nierenfunktionsstörungen	3			
Nierenversagen	3			
Harnwegsinfektionen				5
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Erektile Dysfunktion				6
Impotenz				6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Asthenie	2, 4	1, 3		
Fatigue	2, 4	1, 3		
Ödeme		1		
Grippeähnliche Symptome				5
Unwohlsein				6
Untersuchungen				
Erhöhung von Blutharnstoff, Serumkreatinin und Serumkalium	3			
Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT) <i>nach Absetzen der Behandlung gewöhnlich reversibel</i>			1	

* häufig bei Patienten die 150mg Losartan anstatt 50mg Losartan erhielten

** In einer klinischen Studie, die mit Patienten mit Typ II-Diabetes und Nephropathie durchgeführt wurde, entwickelte sich eine Hyperkaliämie >5,5 mol/l bei 9.9 % der Patienten, die mit Losartan Tabletten behandelt wurden, und bei 3,4 % der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

- 1 berichtet in kontrollierten klinischen Studien mit ungefähr 3.300 Patienten ab 18 Jahren zu essenzieller Hypertonie mit Losartan
- 2 berichtet in einer kontrollierten klinischen Studie mit 9.193 Patienten im Alter von 55 bis 80 Jahren mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie
- 3 berichtet in kontrollierten klinischen Studien mit Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (siehe ELITE I, ELITE II und HEAAL Studie, Abschnitt 5.1)
- 4 berichtet in der RENAAL-Studie, siehe Abschnitt 5.1
- 5 unter Losartan häufiger auf als unter Placebo
- 6 berichtet nach Markteinführung

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).

Kinder und Jugendliche

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 nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierung beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome in Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind Blutdruckabfall und Tachykardie. Bradykardie könnte durch parasympatische (vagale) Stimulation aufgetreten.

Behandlung einer Intoxikation

Wenn eine symptomatische Hypotonie auftreten sollte, ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten. 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.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.