

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält
80 mg Propranololhydrochlorid,
25 mg Triamteren,
12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, gelbe Filmtablette mit einer einseitigen Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie aller Schweregrade. Das Kombinationsarzneimittel *Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten* wird nur dann empfohlen, wenn der Blutdruck mit einer der Einzelkomponenten allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell einzustellen.
Allgemeine Dosierungsempfehlung für Erwachsene und Jugendliche über 50 kg KG:
2-mal täglich 1 Filmtablette.

Hinweis:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist die Elimination des Propranolol-Anteils von *Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten* reduziert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Art und Dauer der Anwendung

Filmtabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit zu den Mahlzeiten einnehmen.
Zur Überwachung der Therapie empfehlen sich regelmäßige Puls- und Blutdruckkontrollen, der Ruhepuls sollte nicht unter 45 Schläge/min abfallen.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Nach Langzeitbehandlung sollte *Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten* - besonders bei Vorliegen einer ischämischen Herzkrankheit - ausschleichend (d. h. über 7-10 Tage) abgesetzt werden, da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, β -Rezeptorenblocker, Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- manifester Herzinsuffizienz

- Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- Hypotonie
- Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale)
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter Harnproduktion; Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- Anurie
- Praecoma und Coma hepaticum
- Hyperkaliämie
- therapieresistenter Hypokaliämie
- Hyperkalzämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- AV-Block I. Grades
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarktumor); *Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten* erst nach vorheriger α -Blockade verabreichen
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2.)
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz bei einem Serumkreatinin zwischen oberem Normalwert [1,5] und 1,8 mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance [30-60 ml/min]; siehe Abschnitte 4.8. und 4.2.)

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) (Basalzellkarzinom [BCC] und Plattenepithelkarzinom [SCC]) mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit *Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten* unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit Psoriasis

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von β -Rezeptorenblockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Schwere anaphylaktische Reaktionen

β-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann.

Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Arzneimittel-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Propra. comp.-ratiopharm[®] abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Die Therapie mit Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten sollte abgebrochen werden bei:

- Kreatininspiegel über 180 mmol/l = 1,8 mg/100 ml und/oder einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min
- schweren gastrointestinalen Störungen
- zentralnervösen Störungen
- Blutbildveränderungen.

Überwachungsmaßnahmen

Bei langfristiger Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten sollen initial häufige Kaliumkontrollen durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf sind die harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen und das Kreatinin zu kontrollieren.

Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min, Serum-Kreatinin-Konzentration 1,5-1,8 mg/100 ml) muss die Serum-Kaliumkonzentration wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie besonders sorgfältig überwacht werden.

Besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosid-, Glukokortikoid- oder Laxantientherapie sowie bei geriatrischen Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion und mit Diabetes mellitus müssen Kalium, Kreatinin bzw. Glukose im Plasma häufiger kontrolliert werden. Einer engmaschigen Überwachung der Elektrolyte und des Kreatinins bedürfen auch Patienten mit primär verändertem Elektrolyt- und Wasserhaushalt.

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus, Gravidität mit Mangelernährung) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren (als schwacher Folsäureantagonist) unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann.

Labortests

Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten muss vor Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion und mindestens drei Tage vor Durchführung eines Glukosetoleranztests abgesetzt werden.

Doping

Die Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung sowohl verstärkt bzw. verlängert als auch abgeschwächt werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie - insbesondere Tachykardie und Tremor - sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Die antihypertensive Wirkung von Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten kann durch andere Antihypertensiva, Diuretika oder β-Rezeptorenblocker sowie durch Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva oder Alkohol verstärkt werden.

Durch zusätzliche Gabe von ACE-Hemmern kann es zu einem stark überschießenden Blutdruckabfall sowie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Der ACE-Hemmer ist entsprechend vorsichtig zu dosieren.

Außerdem ist die Gefahr einer Hyperkaliämie erhöht. Die Gefahr einer Hyperkaliämie besteht ebenfalls bei gleichzeitiger Gabe von Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzneimitteln.

Die antihypertensive und diuretische Wirkung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* kann vermindert werden durch gleichzeitige Anwendung von Salicylaten oder anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Indometacin).

Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung des Salicylates auf das ZNS verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und gelegentlich zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* und Antiarrhythmika können sich addieren. Bei gleichzeitiger Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Hinweis:

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* und Herzglykosiden, Reserpin, α -Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen.

Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* und Noradrenalin oder Adrenalin ist ein Blutdruckanstieg möglich.

Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* eingenommen werden.

Die Wirkung serumphosphat-senkender Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* und Arzneimitteln, die zu Kalium- und Magnesiumverlusten führen, z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien (chron. Abusus), Amphotericin B, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylate, können Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden verstärkt werden.

Durch den Wirkstoff Triamteren kann die Wirkung von Herzglykosiden jedoch auch herabgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* und Narkotika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotrope Wirkung der beiden vorgenannten Arzneimittel kann sich addieren.

Die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Curare-Typ kann durch *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* verstärkt oder verlängert werden.

Für den Fall, dass *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* informiert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insb. Granulozytopenie) zu rechnen.

Die Wirkung von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten* kann durch Cimetidin verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie wird die kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium verstärkt.

Colestyramin und Colestipol vermindern die Resorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von *Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten*.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Da die Wirkstoffe in die Muttermilch übertreten und Hydrochlorothiazid die Laktation hemmt, dürfen stillende Mütter nicht mit Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten behandelt werden bzw. müssen abstillen.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Propra. comp.-ratiopharm® Filmtabletten werden nachfolgend nach System-Organ-Klassen zusammengefasst und nach Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen*, Nervosität*, Benommenheit*, depressive Verstimmungen*, Alpträume*, Halluzinationen*, Verwirrtheit*

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Müdigkeit*, Kopfschmerzen*, Schwindelgefühl*, Parästhesien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Pankreatitis, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum

Gelegentlich: Mundtrockenheit

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperurikämie, die bei entsprechend veranlagten Patienten zu Gichtanfällen führen können. Anstieg der Blutfette (Cholesterin, Triglyceride). Erhöhte Magnesiumausscheidung mit dem Harn

Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

Häufig: Verminderter Magnesiumgehalt im Blut, Appetitlosigkeit, vorübergehender Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Blut. Hyperamylasämie

Sehr selten: Harnsteinbildung, Gewichtszunahme

Nicht bekannt:

- Unter der Therapie mit Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Unter Propranolol wurde bei meist normalem Gesamtcholesterin eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Blut beobachtet.
- Unter Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten können ein erhöhter Blutzuckerspiegel und eine erhöhte Zuckerausscheidung mit dem Harn auftreten.
- Ein latenter Diabetes mellitus kann erkennbar werden, ein manifester Diabetes mellitus kann sich verschlechtern. Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Behandlung mit Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen eines erniedrigten Blutzuckers, insbesondere erhöhte Herzschlagfolge und Zittern der Finger, können verschleiert werden.
- Bei Patienten mit Hyperthyreose können unter symptomatischer Therapie mit Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (Tachykardie und Tremor) verschleiert sein.
- Aufgrund des Anteils an harntreibenden Wirkstoffen (Diuretika) kann es bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu erniedrigtem oder erhöhtem Kalium-, erniedrigtem Chlorid- sowie erhöhtem Calciumspiegel im Blut, kommen. Die folgenden Beschwerden können dadurch auftreten:
 - Mundtrockenheit und Durst
 - Muskelverspannungen
 - Kopfschmerzen, Nervosität, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände
 - Schwäche
 - Herzklopfen, Schwindel, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen
- Durch den Gehalt an dem Wirkstoff Triamteren kann es zu einer metabolischen Azidose kommen.
- Bei hoher Dosierung können auf die verstärkte Harnausscheidung zurückzuführende Flüssigkeits- und Natriumverluste auftreten, die sich häufig als Durst, Schwächegefühl, Muskelschmerzen, Nervosität, Herzklopfen, orthostatische Regulationsstörungen äußern. Bei exzessiver Harnausscheidung kann es infolge der Dehydratation und verminderter zirkulierender Blutmenge zur Bluteindickung und gelegentlich zu Krampfanfällen, Benommenheit, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen sowie als Folge der Bluteindickung - insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen - zu Thrombosen und/oder Embolien kommen.
- Eine Hypokaliämie kann die folgenden Beschwerden verursachen:
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Teilnahmslosigkeit (Apathie)
 - verminderte Spannung der Skelettmuskulatur, Schwäche der glatten Muskulatur mit Verstopfung, Darmlähmung
 - EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden
- Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen*, Allergische Hautreaktionen (z. B. Rötung, Juckreiz, Hautausschläge)

Gelegentlich: Nesselsucht, kutaner Lupus erythematoses und gesteigerte Lichtempfindlichkeit

Sehr selten: Haarausfall, Schuppenflechte, Verschlechterung einer bestehenden Schuppenflechte, Schuppenflechte-ähnliche Hautausschläge

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe)

Sehr selten: Erkrankung der Gelenke mit Befall eines oder mehrerer Gelenke (bei Langzeitanwendung)

Gefäßkrankungen

Häufig: Verstärkter Blutdruckabfall, anfallsartige, kurz dauernde Bewusstlosigkeit

Gelegentlich: Gefäßentzündung

Nicht bekannt: Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen, sowie bei Patienten mit Raynaud-Syndrom

Herzerkrankungen

- Häufig:* Tachykardie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (atrioventrikuläre Überleitungsstörungen), Verstärkung einer Herzmuskelschwäche mit Ödemen, Atemnot bei Belastung
- Sehr selten:* Verstärkung von Angina-pectoris-Anfällen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Gelegentlich:* Akute (interstitielle) Lungenentzündung
- Sehr selten:* Allergisches Lungenödem, Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4), systemische anaphylaktische Reaktion durch zirkulierende Immunkomplexe
- Nicht bekannt:* Atemnot bei Patienten mit Neigung zu Verkrampfungen der Bronchien (insbesondere bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen)

Augenerkrankungen

- Gelegentlich:* Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (zu beachten beim Tragen von Kontaktlinsen)
- Sehr selten:* Sehstörungen. Entzündungen der Horn- und Bindehaut des Auges
- Nicht bekannt:* Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Winkelblockglaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

- Sehr selten:* Hörstörungen, Ohrensausen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Sehr selten:* Libido- und Potenzstörung, Induratio penis plastica (Peyronie`s disease)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Sehr selten:* Thrombozytopenie mit dadurch bedingten kleinfleckigen Einblutungen in Haut und Schleimhaut (Purpura), Leukopenie, Agranulozytose auch in Verbindung mit Infektneigung und schwerer Allgemeinsymptome, aplastische/megaloblastäre Anämie, vermehrter Zerfall roter Blutkörperchen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Gelegentlich:* Interstitielle Nephritis
- Sehr selten:* Verschlimmerung eines akuten Nierenversagens sowie Nierenentzündungen mit nachfolgendem akutem Nierenversagen, Verschlechterung der Nierenfunktion bei schweren Nierenfunktionsstörungen

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich:* Gelbsucht, akute Gallenblasenentzündung (insbesondere bei bevorstehendem Gallensteinleiden)
- Sehr selten:* Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT), Hepatitis
- Nicht bekannt:* Bei vorbestehendem Gallensteinleiden kann eine akute Gallenblasenentzündung auftreten

Erkrankungen des Immunsystems

- Sehr selten:* pseudoallergische (anaphylaktoide) Schockreaktionen

Nicht bekannt:

- Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und erhöhte Schwere anaphylaktischer Reaktionen, d. h. akuter allergischer Allgemeinreaktionen.
- überschießenden anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Therapie zur Schwächung bzw. Aufhebung der allergischen Reaktionsbereitschaft (Desensibilisierungstherapie)

- Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe (bei chronischer Diuretika-Einnahme)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Müdigkeit*
Gelegentlich:	Arzneimittelfieber

*Diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichter Art und vorübergehend

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Propranolol

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Triamteren/Hydrochlorothiazid

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeitsverlusts und der Elektrolytveränderungen abhängig (siehe auch Abschnitt 4.8).

Erste Anzeichen einer Überdosierung von Triamteren können Schwäche, Müdigkeit, Verwirrheitszustände, Parästhesien, Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit sowie spitze, hohe T-Wellen im EKG sein.

Dem Wirkmechanismus entsprechend können unter Überdosierung von Hydrochlorothiazid eine anhaltende Diurese, bedrohliche Störungen des Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie mit Herzrhythmusstörungen) und ein Blutdruckabfall eintreten.

b) Therapie von Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/ oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Propranolol

Als Gegenmittel können gegeben werden:

- Atropin:
0,5-2,0 mg intravenös als Bolus
- Glukagon:
initial 1-10 mg intravenös, anschließend 2-2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion
- Sympathomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt:
Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können β_2 -Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i.v. gegeben werden.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Triamteren/Hydrochlorothiazid

In Abhängigkeit von den Laborparametern Elektrolytausgleich, Volumensubstitution und EKG-Kontrolle.

Eine Azidose kann notfalls durch isotone Bikarbonatinfusion rasch kompensiert werden. Triamteren und Hydrochlorothiazid sind nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, nichtselektiv, Thiazide und andere Diuretika

ATC-Code: C07DA25

Propranolol

Propranololhydrochlorid ist ein lipophiler, nicht-kardioselektiver β -Rezeptorenblocker mit membranstabilisierender Wirkung ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Propranololhydrochlorid hemmt sowohl die β_1 - als auch die β_2 -Rezeptoren.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität.

Propranololhydrochlorid kann durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Triamteren

Das schwach diuretisch wirkende, kaliumsparende Diuretikum Triamteren reduziert am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoff-Ionen, so dass eine verstärkte Natriuresis erfolgt. Die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert.

Es kommt zur Ausscheidung eines alkalischen Harns und zu einer geringgradigen metabolischen Azidose.

Durch vermehrte Wasser- und Natriumelimination wirkt Triamteren schwach antiödematös.

Die antihypertensive Wirkung von Triamteren beruht vermutlich initial auf einer Verminderung des Extrazellulärvolumens und später auf einer Senkung der Natriumkonzentration in den Gefäßwänden. Die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur für sympathische Erregung wird vermindert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid.

Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der fröhdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bikarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert.

Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder Alkalose erhalten.

Als Mechanismus der antihypertensiven Wirkung werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95%-Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95%-Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95%-Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

Durch die Kombination des β -Blockers Propranolol mit den Diuretika Triamteren und Hydrochlorothiazid ergibt sich eine additive blutdrucksenkende Wirkung. Daher lassen sich mit *Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten* auch solche Formen der Hypertonie wirksam behandeln, bei denen eine Blutdrucksenkung durch β -Blocker oder Diuretika allein nicht mehr ausreicht.

Gleichzeitig wird durch die fixe Kombination eines kaliumsparenden (Triamteren) und eines kaliumverlierenden Diuretikums (Hydrochlorothiazid) eine weitgehende Kaliumneutralität der Therapie mit *Propra. comp.-ratiopharm[®] Filmtabletten* gewährleistet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Propranolol

Nach oraler Applikation wird Propranololhydrochlorid zu mehr als 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Propranololhydrochlorid unterliegt einem ausgeprägten "First-pass-Effekt". Die absolute systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 30 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1-2 Stunden erreicht.

Die Plasmaproteinbindung von Propranololhydrochlorid beträgt ca. 90 %, das relative Verteilungsvolumen beträgt 3,6 l/kg.

Einer der beim Abbau von Propranololhydrochlorid in der Leber entstehenden Metaboliten (4-Hydroxypropranolol) besitzt ebenfalls β -blockierende Wirkung. Konzentration und Halbwertszeit sind jedoch gering. Propranololhydrochlorid und seine Metaboliten werden zu über 90 % - davon weniger als 1 % der applizierten Dosis unverändert - renal eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit von Propranololhydrochlorid liegt bei normaler Nierenfunktion im Durchschnitt zwischen 3 und 4 Stunden. Bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate - insbesondere bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung - mit einer verlängerten Wirkung von Propranololhydrochlorid gerechnet werden.

Triamteren

Triamteren wird nach oraler Gabe rasch zu etwa 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Wegen eines hepatischen First-pass-Metabolismus erreicht die absolute orale Bioverfügbarkeit nur etwa 50 %.

Die Plasmaeiweißbindung beträgt 50-55 %, das Verteilungsvolumen 2-3 l/kg KG.

Triamteren unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus in der Leber und wird dort überwiegend in den schwächer wirksamen Hydroxy-Triamteren-Schwefelsäure-Ester übergeführt.

Die Ausscheidung erfolgt zu einem geringen Teil unverändert renal und biliär. Zum überwiegenden Teil wird es in Form seines Hauptmetaboliten vorzugsweise renal ausgeschieden (tubuläre Sekretion); die Elimination über die Galle mit den Fäzes ist gering.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Triamteren und seinem Metaboliten beträgt jeweils etwa 3 Stunden, die biologische Halbwertszeit (Wirkhalbwertszeit) bezüglich der kaliumretinierenden Wirkung ist wesentlich länger.

Triamteren ist gering plazentagängig. Ein aktiver Transportmechanismus wird angenommen. Triamteren geht in die Muttermilch über.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60-75 % resorbiert. Nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. werden Plasmaspitzenkonzentrationen von 142 ng/ml nach 2-5 Stunden erreicht, nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o. 260 ng/ml nach 2-4 Stunden. Hydrochlorothiazid wird zu 65 % an Plasmaproteine gebunden.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3-6 Stunden und hält 6-12 Stunden an. Bei antihypertensiver Anwendung tritt eine Wirkung erst nach 3-4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (≥ 95 %), nach oraler Einzeldosis werden 50-70 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6-8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz tritt eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der HWZ ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (<10 ml/min GFR) konnten nur noch 10 % der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen weisen auf kompensatorische extrarenale Eliminationswege hin (Galle).

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid, Untersuchungen der Kinetik von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

LD₅₀ (mg/kg KG) *Propranololhydrochlorid*

	p.o.	i.p.	i.v.	s.c.
Ratte	466	76	21	115
Maus	320	105	22	208
Kaninchen	600	-	7,5	-

LD₅₀ (mg/kg KG) *Triamteren*

	p.o.	i.p.
Maus	619	79
Ratte	1693	351

LD₅₀ (mg/kg KG) *Hydrochlorothiazid*

	i.p.	i.v.	p.o.
Maus	578	590	2830
Ratte	234	990	1270
Kaninchen	-	461	-
Hund	-	250	-

Siehe auch Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

Propranolol

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen traten keine toxischen Nebenwirkungen auf.

Triamteren

Die Toleranzdosis bei der Maus liegt über 30 mg/kg KG/Tag. Bei der Ratte liegt die toxische Grenzdosis bei 40 mg/kg KG, beim Hund bei 18 mg/kg KG.

Hydrochlorothiazid

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität von Hydrochlorothiazid am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Mutagenität

Propranolol

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf relevante mutagene Wirkungen.

Triamteren

Untersuchungen an Knochenmark von Mäusen zeigten 6, 16 und 24 Stunden nach p.o. Gabe von 25, 125 und 250 mg Triamteren/kg KG keinen klastogenetischen Effekt.

Orale Gaben von 5-300 mg/kg KG/Tag über 5 Tage an Mäuse zeigten keine Veränderungen der Hämatopoese im Sinne eines Folatantagonismus. 5-100 mg/kg KG/Tag über 5 Tage erzeugten an weiblichen Mäusekeimzellen keine letalen Mutationen.

Hydrochlorothiazid

In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Kanzerogenität

Propranolol

In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

Triamteren/Hydrochlorothiazid

Langzeitstudien an Nagetieren ergaben keine Hinweise auf kanzerogene Eigenschaften von Triamteren und Hydrochlorothiazid.

Reproduktionstoxizität

Propranolol

Das embryotoxische Potential von Propranolol wurde an zwei Tierarten (Ratte und Maus) untersucht. Bei hohen Dosierungen wurden bei den behandelten Muttertieren extrem kleine Feten gefunden. Bei beiden Tierarten ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Propranolol.

Triamteren

Bei Mäusen und Ratten traten vermehrt Gaumenspalten auf.
Auf teratogene Wirkungen beim Menschen liegen keine Hinweise vor.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.
Bei Exposition in der 2. Hälfte der Schwangerschaft kann bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie durch Hydrochlorothiazid ausgelöst werden. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes der Schwangeren auf den Fetus sowie eine verminderte Plazentadurchblutung sind möglich. Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Cellulosepulver
Copovidon
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Kolloidales Siliciumdioxid
Chinolingelb (E 104)
Titandioxid (E 171)
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.)
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3995.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. November 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig