Rupafin 10 mg Tabletten
(Rupatadin)

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rupafin 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält:
10 mg Rupatadin (als Fumarat)
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 57.57 mg Lactose als Lactose-Monohydrat
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Runde, hell-lachsfarbene Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung einer allergischen Rhinitis und Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

4.2 Dosierung und Art Anwendung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)
Die empfohlene Dosis ist 10 mg (eine Tablette) einmal täglich mit oder ohne Nahrungsmittel.

Ältere Patienten
Ältere Patienten müssen Rupatadin mit Vorsicht anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder
Rupafin 10 mg Tabletten sollten nicht bei Kindern unter 12 Jahren verwendet werden. Für Kinder zwischen 2 und 11 Jahren wird Rupatadin 1 mg/ml Lösung empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Da es keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion gibt, wird die Anwendung von Rupafin 10 mg Tabletten bei diesen Patienten zur Zeit nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Verabreichung von Rupafin 10 mg Tabletten zusammen mit Grapefruitsaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Rupatadin mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden und

mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Anpassung der Dosis kann bei empfindlichen CYP3A4-Substraten (z.B. Simvastatin, Lovastatin) und CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus und Cisaprid) erforderlich sein, da Rupatadin die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die kardiale Sicherheit von Rupatadin wurde in einer gründlichen QT/QTc-Studie untersucht. Rupatadin hatte in Dosierungen, die bis zum 10fachen über therapeutischen Dosen lagen, keine Auswirkung auf das EKG; daher bestehen keine Bedenken hinsichtlich der kardialen Sicherheit. Jedoch muss Rupatadin bei Patienten mit einem bekanntermaßen langen QT-Intervall, einer nicht korrigierten Hypokaliämie, bereits bestehenden Herzrhythmusstörungen wie z. B. einer klinisch signifikanten Bradykardie oder einer akuten myokardialen Ischämie mit Vorsicht angewendet werden.

Rupafin 10 mg Tabletten müssen bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) mit Vorsicht angewendet werden. Obwohl in klinischen Studien insgesamt keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit beobachtet wurden, ist es wegen der geringen Zahl der in Studien behandelten älteren Patienten nicht auszuschließen, dass einzelne ältere Patienten mit größerer Empfindlichkeit reagieren (siehe Abschnitt 5.2).

Zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren und bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, siehe Abschnitt 4.2.

Da Rupafin 10 mg Tabletten Lactose-Monohydrat enthalten, dürfen Patienten mit den seltenen erblichen Störungen Galaktoseintoleranz, totalem Lactasemangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden für Rupatadin 10 mg Tabletten nur bei Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahre) durchgeführt.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Rupatadin:

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteaseinhibitoren, Clarithromycin und Nefazodon) sollte vermieden werden und mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren (Erythromycin, Fluconazol und Diltiazem) sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von 20 mg Rupatadin mit Ketoconazol oder Erythromycin erhöht die systemische Rupatadinexposition um das 10- bzw. 2-3-Fache. Diese Veränderungen waren nicht mit einem Effekt auf das QT-Intervall oder einer Zunahme von Nebenwirkungen verbunden, verglichen mit der getrennten Einnahme dieser Arzneimittel.

Wechselwirkung mit Grapefruit: Die gleichzeitige Gabe von Grapefruitsaft erhöhte die systemische Rupatadinexposition um das 3,5-Fache. Grapefruitsaft darf nicht zusammen mit Rupafin 10 mg Tabletten eingenommen werden.

Wirkungen von Rupatadin auf andere Arzneimittel

Vorsicht ist geboten, wenn Rupatadin gleichzeitig mit anderen zu metabolisierenden Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite verabreicht wird, da die Erkenntnisse über die Auswirkungen von Rupatadin auf andere Arzneistoffe begrenzt sind.

Wechselwirkung mit Alkohol: Nach Alkoholkonsum führte eine Gabe von 10 mg Rupatadin zu geringfügigen Auswirkungen in einigen Tests der psychomotorischen Leistung. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zu den allein durch den Alkoholkonsum hervorgerufenen Auswirkungen. Eine Dosis von 20 mg verstärkte die durch den Alkoholkonsum hervorgerufene Beeinträchtigung.

Wechselwirkung mit ZNS-Sedativa: Wie bei anderen Antihistaminika auch können Wechselwirkungen mit ZNS-Sedativa nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkung mit Statinen: In klinischen Studien mit Rupatadin wurde gelegentlich über einen asymptomatischen Anstieg der Kreatinkinase berichtet. Das Risiko für eine Wechselwirkung mit Statinen, von denen einige ebenfalls über das Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt werden, ist unbekannt. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Rupatadin zusammen mit Statinen verabreicht wird.

Wechselwirkung mit Midazolam: Nach der Verabreichung von 10 mg Rupatadin zusammen mit 7,5 mg Midazolam wurde ein leicht erhöhter Anstieg der Exposition (C_{max} und AUC) von Midazolam beobachtet. Aus diesem Grund wirkt Rupatadin als leichter CYP3A4-Inhibitor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Datenlage für den Gebrauch von Rupatadin bei Schwangeren ist limitiert. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme wird die Einnahme von Rupatadin während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit
Rupatadin geht bei Tieren in die Milch über. Ob Rupatadin beim Menschen in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen dem therapeutischen Vorteil für die Frau bzw. dem Vorteil des Stillens für den Säugling einerseits und dem Behandlungsabbruch bzw. dem Abstillen andererseits hat zu erfolgen.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. Tierversuche haben eine signifikante Verringerung der Fruchtbarkeit bei Konzentrationen aufgezeigt, die über der maximalen beim Menschen verwendeten therapeutischen Dosis liegen (siehe Abschnitt 5.3).

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

10 mg Rupatadin hatten keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch ist beim Lenken eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten, bis die individuelle Reaktion des Patienten auf Rupatadin bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Rupatadin wurde in einer Dosierung von 10 mg in klinischen Studien mehr als 2043 Patienten verabreicht; 120 von ihnen erhielten Rupatadin mindestens ein Jahr lang.

Die häufigsten Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien waren Somnolenz (9,4%), Kopfschmerzen (6,9%), Müdigkeit (3,1 %), Asthenie (1,5 %), Mundtrockenheit (1,2 %) und Schwindel (1,03 %).

Die meisten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, waren leicht bis mittelschwer und erforderten normalerweise keinen Therapieabbruch.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Häufig *(≥ 1/100 bis < 1/10)*
Gelegentlich *(≥ 1/1.000 bis < 1/100)*
Selten *(≥1/10.000, <1/1.000)*

Die berichteten Häufigkeiten der unerwünschten Reaktionen in den mit Rupatadin 10 mg Tabletten behandelten Patienten während klinischer Studien und über das Spontanmeldesystem waren wie folgt:

System Organklasse	**Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pharyngitis, Rhinitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gesteigerter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindel	Aufmerksamkeitsstörung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenbluten, trockene Nase, Husten, trockener Rachen, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, Durchfall, Dyspepsie, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Asthenie	Durst, Unwohlsein, Fieber, Reizbarkeit
Untersuchungen		Blut-Kreatinkinase erhöht, Alaninaminotransferase (GPT) erhöht, Aspartataminotransferase (GOT) erhöht, Leberfunktionstest abnormal, Gewichtszunahme

Zusätzlich wurden drei seltene Nebenwirkungen während der Post-Marketing-Phase berichtet Tachykardie, undHerzklopfen und Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Urtikaria) wurde während der Post-Marketing-Phase mit Rupatadin 10 mg Tabletten berichtet.

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung berichtet. In einer klinischen Studie zur Sicherheit wurde Rupatadin in einer täglichen Dosis von 100 mg über 6 Tage gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung war Somnolenz. Bei versehentlicher Einnahme einer hohen Dosis sollte eine symptomatische Behandlung mit den erforderlichen supportiven Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere systemische Antihistaminika
ATC-Code: R06A X28.

Rupatadin, ein Antihistaminikum der zweiten Generation, ist ein langwirkender Histaminantagonist mit selektiver antagonistischer Aktivität an peripheren H_1-Rezeptoren. Einige der Stoffwechselprodukte (Desloratadin und seine hydroxylierten Metaboliten) haben ebenfalls noch Antihistamin-Wirkung und tragen eventuell einen Teil zur Gesamtwirksamkeit des Arzneimittels bei.

In-vitro-Studien mit Rupatadin in hoher Konzentration zeigten eine Hemmung der Degranulation der Mastzellen, hervorgerufen durch immunologische und nichtimmunologische Stimuli, sowie eine Freisetzung von Zytokinen, vor allem TNF-α, in Mastzellen und Monozyten des Menschen. Eine Bestätigung der klinischen Bedeutung der beobachteten experimentellen Befunde steht noch aus.

Klinische Studien mit Freiwilligen (n=393) und Patienten (n=2.650) mit allergischer Rhinitis und chronischer idiopathischer Urtikaria zeigten keinen signifikanten Effekt auf das Elektrokardiogramm, wenn Rupatadin in Dosen von 2 mg bis 100 mg gegeben wurde.

Die chronische idiopathische Urtikaria wurde als ein klinisches Modell für urtikarielle Zustände untersucht, da die zugrunde liegende Pathophysiologie ungeachtet der Ätiologie ähnlich ist. Dadurch können chronische Patienten leichter rekrutiert werden. Da die Histaminfreisetzung ein ursächlicher Faktor für alle urtikarielle Krankheiten ist, wird -gemäß den Leitlinienempfehlungen- erwartet, dass Rupatadin zusätzlich zur chronisch idiopathischen Urtikaria auch bei der Symptomlinderung anderer urtikarieller Zustände wirksam ist.

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischer idiopathischer Urtikaria erwies sich Rupatadin als wirksam. Nach vierwöchiger Behandlung kam es zur Reduktion des Pruritus-Score (mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangspunkt 57,5% für Rupatadin vs.

44,9% für Placebo) und zur Abnahme der mittleren Anzahl an Quaddeln (54,3% vs. 39,7%).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit
Rupatadin wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert; t_{max} wird etwa 0,75 Stunden nach der Einnahme erreicht. C_{max} betrug im Mittel 2,6 ng/ml nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg und 4,6 ng/ml nach einer oralen Einzeldosis von 20 mg. Für Dosen zwischen 10 mg und 20 mg nach einmaliger und wiederholter Gabe war die Pharmakokinetik von Rupatadin linear. Nach einer Gabe von 10 mg einmal täglich über 7 Tage betrug C_{max} im Mittel 3,8 ng/ml. Die Plasmakonzentration folgte einem biexponentiellen Abfall mit einer mittleren Eliminationshalbwertzeit von 5,9 Stunden. Rupatadin war zu 98,5%-99% an Plasmaproteine gebunden.
Da Rupatadin niemals intravenös an Menschen verabreicht wurde, gibt es keine Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit.

Auswirkungen einer Einnahme mit Nahrungsmitteln
Die Zufuhr von Nahrungsmitteln erhöhte die systemische Rupatadinexposition (AUC) um etwa 23 %. Für einen der aktiven und für den wichtigsten inaktiven Metaboliten war die Exposition praktisch gleich (Reduktion um etwa 5% bzw. 3%). Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) von Rupatadin war um eine Stunde verlängert. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wurde durch die Zufuhr von Nahrungsmitteln nicht beeinflusst. Die Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung.

Metabolismus und Elimination
In einer Studie zur Ausscheidung beim Menschen (40 mg ^{14}C-Rupatadin) wurden nach einer Sammlung über 7 Tage 34,6% der verabreichten Radioaktivität im Urin und 60,9% in den Fäzes wiedergefunden. Nach oraler Verabreichung unterliegt Rupatadin einem erheblichen präsystemischen Metabolismus. Unveränderter Wirkstoff wurde im Urin und in den Fäzes nur in unbedeutenden Mengen gefunden. Das heißt, Rupatadin wird fast vollständig verstoffwechselt. Die aktiven Metaboliten Desloratadin und andere hydroxylierte Derivate machen jeweils rund 27 % und 48 % der gesamten systemischen Exposition durch den Wirkstoff aus.
In-vitro-Studien zum Metabolismus in menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Rupatadin in erster Linie über Cytochrom P450 (CYP 3A4) verstoffwechselt wird.

Auf Grundlage von *in-vitro*-Studien ist das Hemmungspotenzial von Rupatadin gegenüber CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 und UGT2B7 unwahrscheinlich. Es wird nicht erwartet, dass Rupatadin die Transporter OATP1B1, OATP1B3 und BCRP (Brustkrebs-Resistenzprotein) in der systemischen Zirkulation hepatisch und intestinal hemmt. Darüber hinaus wurde eine leichte Hemmung des intestinalen P-gp (P-Glykoprotein) festgestellt.

Einer *in-vitro*-Induktions-CYP-Studie zufolge wird das Risiko zur *in-vivo*-Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 in der Leber durch Rupatadin als unwahrscheinlich erachtet. Basierend auf einer in- vivo-Studie wirkt Rupatadin als leichter CYP3A4-Inhibitor.

Besondere Patientengruppen
In einer Studie mit gesunden Freiwilligen zum Vergleich der Ergebnisse bei jungen Erwachsenen und älteren Patienten lagen die Werte für AUC und C_{max} für Rupatadin bei den älteren Patienten höher als bei den jungen Erwachsenen. Dies ist vermutlich auf eine Abnahme des First-Pass-Metabolismus in der Leber bei den Älteren zurückzuführen. Für die untersuchten Metaboliten wurden diese Unterschiede nicht festgestellt. Die mittlere Eliminationshalbwertzeit von Rupatadin betrug bei älteren und jungen Freiwilligen 8,7 Stunden bzw. 5,9 Stunden. Da diese Ergebnisse für Rupatadin und seine Metaboliten klinisch ohne Bedeutung waren, folgert man daraus, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist, wenn älteren Patienten eine Dosis von

10 mg verabreicht wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Gabe, die mehr als das 100-Fache der empfohlenen Dosis (10 mg) Rupatadin betrug, führte bei verschiedenen Tierspezies wie Ratten, Meerschweinchen und Hunden weder zu einer Verlängerung der QTc- oder QRS-Intervalle noch zu Arrhythmien. Konzentrationen von Rupatadin und einem seiner wichtigsten aktiven Metaboliten beim Menschen, dem 3-Hydroxydesloratadin, die mindestens das 2000-Fache des C_{max}-Wertes erreichten, der nach Gabe von 10 mg beim Menschen erreicht wird, hatten bei isolierten Purkinjefasern des Hundes keinen Einfluss auf das kardiale Aktionspotential. In einer Studie, die den Effekt auf einen geklonten menschlichen HERG-Kanal untersuchte, wurde dieser Kanal durch Rupatadin bei einer Konzentration blockiert, die 1685 mal größer war als der nach Gabe von 10 mg Rupatadin erreichte C_{max}-Wert. Desloratadin, der Metabolit mit der größten Aktivität, hatte in einer Konzentration von 10 Mikromol/l keinen Effekt. Studien mit radioaktiv markiertem Rupatadin zur Verteilung im Gewebe bei Ratten zeigten keine Anreicherung von Rupatadin im Herzgewebe.

Bei der hohen Dosierung von 120 mg/kg/Tag, die zu einer C_{max} führte, die das 268-Fache der beim Menschen nach therapeutischer Dosierung (10 mg/Tag) erreichten Konzentration betrug, trat bei Ratten eine signifikante Abnahme der männlichen und weiblichen Fertilität ein. Fetale Toxizität (Wachstumsverzögerung, unvollständige Ossifikation, kleinere Skelettbefunde) wurde für Ratten nur bei maternotoxischen Dosiskonzentrationen (25 und 120 mg/kg/Tag) berichtet. Für Kaninchen wurde bei Dosen bis 100 mg/kg keine Entwicklungstoxizität festgestellt. Die höchsten Konzentrationen, die noch keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung zeigten, wurden für Ratten mit 5 mg/kg/Tag und für Kaninchen mit 100 mg/kg/Tag bestimmt; diese ergeben C_{max}-Werte, die das 45- bzw. das 116-Fache der beim Menschen bei therapeutischer Dosierung (10 mg/Tag) erreichten Werte betragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung.
Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

J. Uriach y Compañia, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Spanien)
Tel.-Nr.: +34 93 864 96 92
Fax-Nr.: +34 93 864 66 06
E-mail: corp@uriach.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

68011.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Januar 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juli 2016

10. Datum der Überarbeitung der Fachinformation:

August 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.