

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neuralgin® Schmerztabletten
250 mg/ 200 mg/ 50 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 250 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.), 200 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße, runde, biplane Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung

- von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen
- der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit und ohne Aura
- von akuten Spannungskopfschmerzen

Angaben für Kinder und Jugendliche siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Siehe Tabelle

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4–8 Stunden bis zu 3 × täglich (in der Regel im Abstand von 4 bis 8 Stunden) eingenommen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind nach Zerfallenlassen in etwas Flüssigkeit oder unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen. Schmerzmittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3–4 Tage und nicht in höherer Dosierung angewendet werden.

Besondere Patientengruppen**Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

Schwere Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Ältere Patienten

Erfahrungen haben gezeigt, dass keine spezielle Dosisanpassung erforderlich ist. Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber- / Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Kinder

Für die Festlegung der Dosierung bei Kindern unter 12 Jahren bzw. unter 43 kg Körpergewicht liegt nicht genügend Erkenntnismaterial vor.

Alter	Einzeldosis	Tageshöchstosis
Ab 43 kg. Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	1–2 Tabletten (entsprechend 250–500 mg Acetylsalicylsäure, 200–400 mg Paracetamol und 50–100 mg Coffein)	6 Tabletten (entsprechend 1500 mg Acetylsalicylsäure, 1200 mg Paracetamol und 300 mg Coffein)

4.3 Gegenanzeigen

Neuralgin Schmerztabletten sind kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR's bedingt waren
- bei aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren/Haemorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung
- bei Leber- und Nierenversagen
- bei schwerer Herzinsuffizienz
- in Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche
- während des dritten Trimenons der Schwangerschaft
- bei Kindern unter 12 Jahre.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig eingenommene Medikamente kein Paracetamol enthalten.

Aufgrund der Wirkstoffe Paracetamol und Coffein sollten Neuralgin Schmerztabletten in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- bei hepatozellulärer Insuffizienz
- bei chronischem Alkoholmissbrauch
- bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- bei Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Gleichzeitig Einnahme von Medikamenten die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase Mangel (Favismus)
- Hämolytischer Anämie
- Glutathion Mangel
- Dehydratation
- Chronischer Mangelernährung
- Körpergewicht unter 50 kg
- Ältere Patienten
- bei Hyperthyreose (Gefahr der Coffein-Nebenwirkungen);
- bei Arrhythmien (Gefahr der Verstärkung von Tachykardien und Extrasystolen);
- bei Angstsyndromen (Gefahr der Verstärkung).

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht

wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionienlücke (englisch: high anion gap metabolic acidosis [HAGMA]) besteht. Patienten mit hohem Risiko für HAGMA sind insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, insbesondere wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Kontrolle von 5-Oxoprolin im Urin, empfohlen, um das Auftreten von Säure-Base-Erkrankungen, nämlich HAGMA, festzustellen.

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, muss der Arzt konsultiert werden.

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

Durch den Acetylsalicylsäure-Anteil bedingt, ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe;
- Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen;
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion;
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese ist vor Behandlungsbeginn der Arzt bzw. Apotheker zu befragen. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.
- anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen): Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen

Gastrointestinale Wirkungen von Acetylsalicylsäure

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden.

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, berichtet worden.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und

Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikoide, Antikoagulantien wie z.B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Kapitel 4.3 Gegenanzeigen) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine Behandlung mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Kapitel 4.5 Wechselwirkungen).

Sonstige Hinweise:

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Die dauerhafte Anwendung jedes Kopfschmerzmittels kann die Kopfschmerzen verstärken. Wenn dieser Fall eintritt oder ein diesbezüglicher Verdacht besteht, sollte medizinischer Rat eingeholt und die Behandlung beendet werden. Die Diagnose von arzneimittelinduziertem Kopfschmerz sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die häufig oder täglich Kopfschmerzen haben, obwohl (oder gerade weil) sie regelmäßig Kopfschmerzmittel anwenden.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit Hyperthyreose sollte das Schmerzmittel nur auf ärztliche Anordnung eingenommen werden.

Ohne ärztliche Verordnung soll das Arzneimittel nur kurzfristig zur Behebung akuter Schmerzen eingenommen werden, denn aufgrund der derzeitigen Datenlage kann nicht ausgeschlossen werden, dass die kombinierte Langzeitanwendung der Wirkstoffe Paracetamol und Acetylsalicylsäure in diesem Arzneimittel zu einer höheren Nierentoxizität führen könnte als die Anwendung der Einzelsubstanzen.

Durch die fiebersenkende Wirkung kann eine Besserung der Erkrankung vorgetäuscht werden. Gegebenenfalls ist ärztlicher Rat einzuholen.

Personen, die durch Krankheit oder berufliche Exposition oder aufgrund familiärer Disposition eine Schädigung der Niere erlitten haben, insbesondere auch bei wiederholtem Auftreten von Infektionen und Entzündungen der Niere und der ableitenden Harnwege, sollten dieses Arzneimittel nicht oder nur in Einzelfällen einnehmen. Die häufigere Einnahme sollte ebenfalls vermieden werden bei Diabetes mellitus, Alkoholismus, Rheumatherapie, Dehydratation (z.B. nach Durchfällen, hohen Außentemperaturen, exzessiver körperlicher Belastung mit starkem Schwitzen), chronisch zu niedrigem Blutdruck, Traumen (s. auch Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Bei Einnahme vor operativen Eingriffen ist der Arzt/Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

Bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits unter Magen- und Darm-Ulzerationen gelitten haben, und bei Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion oder Herzinsuffizienz ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Behandlung erforderlich. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

Der Einsatz des Arzneimittels darf bei Patienten, die überempfindlich oder mit asthmaähnlichen Zuständen auf Salicylate oder verwandte Stoffe reagieren, nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen erfolgen (Notfallbereitschaft). Patienten mit Asthma oder Nasenschleimhautschwellung (sog. Nasenpolypen) reagieren häufiger als andere Kranke auf nicht-steroidale Antirheumatika mit Asthmaanfällen, örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung. Entsprechendes gilt generell für Allergiker.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei prädisponierten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Bei Anwendung von NSAR's können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoff-

bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Kinder und Jugendliche:

Über die Anwendung der fixen Kombination bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor. Darüber hinaus soll wegen des Anteils an Acetylsalicylsäure die fixe Kombination bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms sein, einer sehr seltenen, aber unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheit, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure:

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulantien (z.B. Warfarin, Heparin): Erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung).
- Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Ticlopidin, Clopidogrel) oder nicht-steroidale Antiphlogistika/Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und orale Glukokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulzera und Blutungen.
- Digoxin
- Antidiabetika
- Methotrexat
- Valproinsäure.

Abschwächung der Wirkung:

- Diuretika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr).
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr).
- Urikosurika (z.B. Probenecid, Benzbromaron).

Paracetamol:

- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z.B. Metoclopramid, bewirkt eine Beschleunigung der

Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.

- Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).
- Arzneimittel, die die Magenentleerung verlangsamen, können zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzen, insbesondere Warfarin. Daher sollte die langfristige Anwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungstendenz.

Auswirkungen auf Laborwerte

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

Coffein:

- wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen von Substanzen wie Barbituraten, Anthistaminika etc.
- wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von Sympathikomimetika, Thyroxin etc.
- kann die analgetische Potenz von Paracetamol und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika steigern
- setzt die Ausscheidung von Theophyllin herab
- erhöht das Abhängigkeitspotenzial von Substanzen vom Typ des Ephedrin
- Orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber, Barbiturate und Rauchen beschleunigen ihn.
- Gyrasehemmer des Chinoloncarbon-säure-Typs können die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

Es gibt keine Evidenz, dass ein mögliches Abhängigkeitspotenzial von Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol durch Coffein erhöht wird. Auch wenn es aufgrund theoretischer Überlegungen angenommen werden kann, wird aufgrund des derzeitigen Erkenntnismaterials ein eigenständiges Missbrauchspotenzial von Coffein in Kombination mit Acetylsalicylsäure oder Paracetamol nicht belegt.

Die Langzeitanwendung der fixen Kombination kann bei gleichzeitiger Exposition mit nephrotoxischen Substanzen, vorbestehender Nierenschädigung, genetischer Disposition oder Syndromen, die zu einer Nierenschädigung disponieren, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine Analgetika-Nephropathie führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Acetylsalicylsäure

Während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft sollten Neuralgin Schmerztabletten nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Neuralgin Schmerztabletten von einer Frau angewendet werden, die versucht schwanger zu werden oder wenn sie während des ersten oder zweiten Trimenons der Schwangerschaft angewendet werden, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann.
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher sind Neuralgin Schmerztabletten während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert.

Paracetamol

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf.

Coffein

Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegenuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden. Tierexperimentelle Studien

haben für sehr hohe Dosen an Coffein eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol und Acetylsalicylsäure sind bisher nicht bekannt geworden. Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Neuralgin Schmerztabletten haben keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Durch den Acetylsalicylsäureanteil bedingt können folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten:

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Erkrankungen des Nervensystems:

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Gefäßerkrankungen:

Blutungen wie z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z.B. intrazerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Durch den Paracetamol- und Coffeinanteil bedingt können folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Tabelle 1

MedDRA Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen	Überempfindlichkeitsreaktionen eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödeme vor allem bei Asthmatikern.		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen		Magen- Darmblutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darmgeschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert, Acetylsalicylsäure abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren. Ösophagitis		Erosive Gastritis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema exsudativum multiforme).	
<i>Untersuchungen</i>				Erhöhungen der Leberwerte	

Tabelle 2

MedDRA Systemorganklassen	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock.	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			Schlaflosigkeit und innere Unruhe
<i>Herzerkrankungen</i>			Tachykardie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			Magenbeschwerden
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Fälle von schweren Hautreaktionen (Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, akute generalisiertes Pustulöses Exanthem)	
<i>Untersuchungen</i>	Anstieg der Lebertransaminasen		

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Post-Marketing-Erfahrung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4.).

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, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

Symptomatologie:

Die Symptome einer Überdosierung von Neuralgin Schmerztabletten setzen sich aus den Symptomen der Intoxikationen mit den Einzelstoffen zusammen.

Paracetamol:

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.

Auch wenn keine schweren Leberschäden vorliegen, kann es zu akutem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose kommen. Zu anderen, leberunabhängigen Sympto-

men, die nach einer Überdosierung mit Paracetamol beobachtet wurden, zählen Myokardanomalien und Pankreatitis.

Coffein:

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Es können zentralnervöse Symptome wie Krampfanfälle und Herz-Kreislauf-Reaktionen (Tachykardie, Myokardschäden) auftreten.

Notfallbehandlung:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll. N-Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme. Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden. Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

Zentrale Symptome und Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden; eine supraventrikuläre Tachykardie kann mit β -Rezeptor-Blockern, wie z. B. Propranolol, intravenös beherrscht werden.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

Acetylsalicylsäure:

Symptomatologie:

Mäßige Intoxikation:
Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung rückläufig sein.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

Notfallbehandlung:

- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle
- Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes
- forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5–8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene) bzw. > 300 mg/l (2,2 mmol/l) (Kinder)
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten
- weitere symptomatische Behandlung

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Analgetisches Kombinationspräparat
ATC- Code: N02BE51

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der zere-

bralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner inhibiert Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclo-Oxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,5 und 1,0 g wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur, wie z. B. bei Erkältung oder Grippe, zur Temperatursenkung und zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen.

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans angewendet. Dafür werden generell hohe Dosierungen von 4 bis 8 g pro Tag auf mehrere Einzeldosen verteilt benutzt.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A_2 in den Thrombozyten blockiert. Dafür werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

Coffein hebt beim Menschen kurzfristige Ermüdungserscheinungen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

Coffein wirkt nach Gabe therapeutischer Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren. Dadurch wird die hemmende Wirkung von Adenosin auf das ZNS vermindert.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol besitzen verschiedene sich ergänzende Wirkungsmechanismen und eine in etwa gleiche Wirkdauer. In verschiedenen Tierversuchen ist eine additive Wirkung für Analgesie und bei Hyperthermie belegt. In einer humanpharmakologischen Untersuchung konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung bestimmt werden. Die relative analgetische Wirkungsstärke der Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein wird in verschiedenen Studien zwischen 1,3 und 1,7 gegenüber der gleichen Menge ASS/Paracetamol (je 1) angegeben und führt zu einer entsprechenden Einsparung analgetischer Substanz. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein in verschiedenen Studien um 19–45 % (Mittelwerte der Studien) verkürzt. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen analgetischen Wirkung der Acetylsalicylsäure wird durch Coffein im Verhältnis auf die Hälfte verkürzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Während

und nach der Resorption wird Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach 10–20 Minuten beziehungsweise 0,3–2 Stunden erreicht. Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig. Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentsinsäure und Gentsursäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 bis 3 Stunden, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 Stunden beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

Paracetamol

Resorption

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speicherkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering.

Stoffwechsel

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P 450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise rasch durch Glutathion entgiftet und durch Cystein und Mercaptursäure gebunden wird. Im Falle einer massiven Intoxikation ist die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. 90 % der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 %) und Sulfatkonjugate (20 bis 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4–6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausschei-

dung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

Coffein

Nach oraler Gabe wird Coffein rasch und nahezu vollständig resorbiert ($t_{1/2} = 2–13$ Minuten) und ist praktisch vollständig bioverfügbar. Nach Einnahme von 5 mg/kg wurde die C_{max} innerhalb 30–40 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 und 40 % und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52–1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn- und die Plazenta-Schranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, wobei intra- und interindividuelle Schwankungen zu Werten von bis zu 9 oder 10 Stunden geführt haben.

Coffein und seine Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn, gesammelt über 48 Stunden, fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, wovon nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein war. 1-Methylharnsäure (12–38 %), 1-Methylxanthin (8–19 %) und 5-Acetylamin-6-amino-3-methyl-uracil (15 %) sind die Hauptmetaboliten.

Die Faeces enthielten nur 2–5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit wurde 1,7-Dimethylharnsäure identifiziert, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Fixe Kombination Coffein/Paracetamol

Aufgrund der relativen analgetischen Wirkungsstärke der fixen Kombination von Paracetamol und Coffein (1,3 bis 1,7) verglichen mit der gleichen Menge Paracetamol (= 1) ist eine entsprechende Einsparung an analgetischer Wirksubstanz möglich. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein um 19–45 % (Mittelwerte verschiedener Studien) verkürzt.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination.

Eine relevante gegenseitige Beeinflussung der drei Kombinationspartner in Bezug auf die pharmakokinetischen Kenndaten ist nach bisheriger Beobachtung nicht gegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen, die eine ausreichende Beurteilung eines von den Risiken der Einzelsubstanzen abweichenden Potenzials mutagener, kanzerogener, teratogener und embryotoxischer Wirkungen der fixen Kombination ermöglichen, liegen nicht vor.

Acetylsalicylsäure

In tierexperimentellen Untersuchungen traten neben den bereits unter Abschnitt 4.9 „Nebenwirkungen“ beschriebenen Effekten Nierenschäden nach Verabreichung hoher Acetylsalicylsäuredosen auf.

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich *in vitro* und *in vivo* bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Gleiches gilt für Untersuchungen zur Kanzerogenität.

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt (z. B. kardiale Missbildungen, skelettale Missbildungen und Bauchwanddefekte). Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit sind bei Nachkommen nach pränataler Exposition beschrieben worden.

Paracetamol

In Tierversuchen zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus, wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkungsmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nicht-toxischen Dosisbereich.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol passiert die Plazenta.

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Coffein

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird. Die tödlichen Coffein-Dosen liegen zwischen 3 und 10 g.

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, *in-vitro* ein chromosomenbrechendes Potenzial. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet jedoch darauf hin, dass *in-vivo* keine mutagenen Wirkungen zu erwarten sind. Aus Langzeitstudien an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Coffein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aluminiumoxid,
Mikrokristalline Cellulose,
Maisstärke,
Vorverkleisterte Stärke (Mais),
Hydriertes Rizinusöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit
20 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29

E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7172.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.04.03

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt