

# Depo-Medrol® Lidocaine

Pfizer AG

## Zusammensetzung

### Wirkstoffe

Methylprednisoloni acetat, Lidocaini hydrochloridum monohydricum.

### Hilfsstoffe

Injektionssuspension zu 40 mg/ml: Macrogolum 3350, alcohol benzylicus 8.7 mg/1 ml, natrii chloridum, miripirii chloridum, acidum hydrochloricum, natrii hydroxidum, aqua ad iniectabilia.

Natriumgesamtgehalt pro 1 ml Durchstechflasche: 2.63 mg.

Injektionssuspension zu 80 mg/2 ml: Macrogolum 3350, alcohol benzylicus 17.4 mg/2 ml, natrii chloridum, miripirii chloridum, acidum hydrochloricum, natrii hydroxidum, aqua ad iniectabilia.

Natriumgesamtgehalt pro 2 ml Durchstechflasche: 5.27 mg.

## Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionssuspension. Zur intrasynovialen, periartikulären, intrabursalen Administration sowie Weichteilinfiltration.

Injektionssuspension zu 40 mg/ml: 1 Durchstechflasche zu 1 ml Injektionssuspension enthält 40 mg Methylprednisoloni acetat und 10 mg Lidocaini hydrochloridum monohydricum.

Injektionssuspension zu 80 mg/2 ml: 1 Durchstechflasche zu 2 ml Injektionssuspension enthält 80 mg Methylprednisoloni acetat und 20 mg Lidocaini hydrochloridum monohydricum.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Für die intrasynoviale, periartikuläre und intrabursale Administration sowie Weichteilinfiltration (siehe «Dosierung/Anwendung»):

Als kurzfristige Zusatztherapie (während einer akuten Phase oder Exazerbation) bei:

- posttraumatischer Arthrose;
- Synovitis bei Arthrose;
- chronischer Polyarthrit;
- akuter und subakuter Bursitis;
- Epikondylitis;
- akuter unspezifischer Tendosynovitis;
- akuter Gichtarthritis.

Weiter kann Depo-Medrol Lidocaine bei zystischen Tumoren einer Aponeurose oder Sehne (Ganglion) eine günstige Wirkung zeigen.

## Dosierung/Anwendung

Die Corticosteroidtherapie ergänzt in der Regel eine Basistherapie, ersetzt diese aber nicht. Die Dosierung sollte dem Schweregrad der Erkrankung und der Reaktion des Patienten angepasst werden. Zur Verminderung unerwünschter Wirkungen und sobald es der Zustand des Patienten erlaubt, sollte die Dosis reduziert und wenn möglich auf eine steroidfreie Therapie umgestellt werden.

### Lokale Injektion bei chronischer Polyarthrit und Arthrosen

Die intraartikulär zu verabreichende Methylprednisolon-Dosis variiert individuell je nach Grösse des zu behandelnden Gelenkes und der Schwere der Erkrankung. Für eine chronische Behandlung werden die Injektionen im Abstand von 1–5 oder mehr Wochen wiederholt, abhängig von der Besserung, die die Erstinjektion herbeigeführt hat.

Die Methylprednisolon-Dosen in der folgenden Tabelle gelten als Richtlinien:

Grösse des Gelenkes	Beispiel	Methylprednisolon-Dosisbereich
Gross	Knie, Sprunggelenk, Schulter	20 bis 80 mg
Mittel	Ellbogen, Handgelenk	10 bis 40 mg
Klein	Metakarpophalangeal Interphalangeal Sternoklavikular Akromioklavikular	4 bis 10 mg

### Bursitis, Ganglion, Tendinitis, Epikondylitis

Zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen von Sehnen und Bursen variiert die Methylprednisolon-Dosis zwischen 4–30 mg. Bei rezidivierenden oder chronischen Fällen können wiederholte Injektionen notwendig sein.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern bis zum Alter von 12 Jahren darf eine Maximaldosis von 5 mg/kg Lidocain nicht überschritten werden.

Zur Behandlung von Kleinkindern und Kindern sind im allgemeinen geringere Steroiddosen ausreichend. Die Dosis sollte sich mehr nach der Schwere der Erkrankung richten als nach Alter, Körpergewicht oder Körperoberfläche.

Bei Frühgeborenen sowie bei Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht ist Depo-Medrol Lidocaine aufgrund des Gehaltes an Benzylalkohol kontraindiziert.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist im Falle einer längerdauernden Corticosteroidtherapie das Risiko für eine Osteoporose sowie für eine Flüssigkeitsretention (eventuell mit daraus resultierender Hypertonie) potentiell erhöht. Ältere Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Hypothyreose*

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder mit Hypothyreose ist die Metabolisierung von Methylprednisolon verzögert, und die Wirkung kann verstärkt sein. Auch die Pharmakokinetik von Lidocain wird bei Leberfunktionsstörungen beeinträchtigt. Es sollte daher eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei leichter und mässiggradiger Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Anwendung von Depo-Medrol Lidocaine unter besonderer Vorsicht erfolgen. Bei Hämodialyse-Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Kontraindikationen**

Intrathekale, intranasale, intraokuläre oder epidurale Verabreichung.

Intravaskuläre (z.B. intravenöse) Verabreichung.

Intramuskuläre Verabreichung.

Systemische Pilzinfektionen.

Schwere Überleitungsstörungen.

Akute dekompensierte Herzinsuffizienz.

Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder Hilfsstoffe (siehe «Zusammensetzung»).

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Anilid-Typ.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen ist bei Patienten, die immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden erhalten, kontraindiziert.

Depo-Medrol Lidocaine ist kontraindiziert bei Frühgeborenen, da es das Konservierungsmittel Benzylalkohol enthält (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Depo-Medrol Lidocaine enthält ein Lokalanästhetikum (Lidocain). Ärzte, welche Lokalanästhetika anwenden, müssen über eine ausreichende Erfahrung verfügen und mit Diagnose und Behandlung möglicher unerwünschter Wirkungen (einschliesslich systemischer Toxizität) bzw. Komplikationen vertraut sein. Die notwendige Ausrüstung und die erforderlichen Arzneimittel für eine Reanimation sollten in unmittelbarer Nähe sofort zur Verfügung stehen.

Depo-Medrol Lidocaine sollte nicht mittels anderer als der unter «Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten» erwähnten Verabreichungsarten appliziert werden. Es ist dabei unerlässlich, dass Depo-Medrol Lidocaine mittels adäquater Applikationstechniken an die gewünschten Stellen verabreicht wird. Bei intrathekaler oder epiduraler Applikation von Methylprednisolon wurde über teils schwerwiegende unerwünschte Wirkungen berichtet, wie Arachnoiditis, Meningitis, Paraparese/Paraplegie, Konvulsionen, Sensibilitätsstörungen, Kopfschmerzen, Blasenbeschwerden sowie funktionelle gastrointestinale Störungen. Die intrathekale oder epidurale Applikation ist daher kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).

Angemessene Massnahmen sind zu ergreifen, um eine intravaskuläre oder intramuskuläre Injektion zu vermeiden. Falls eine anhaltende systemische Wirkung mit parenteral zu verabreichenden Corticosteroiden erwünscht ist, sollte ein Präparat ohne Lokalanästhetika-Zusatz verwendet werden.

Bei Vorliegen akuter Infektionen soll die intrasynoviale, intrabursale oder die Verabreichung in die Sehnenscheide unterlassen werden.

Da Komplikationen einer Steroidbehandlung von der Dosis und Behandlungsdauer abhängen, muss eine Nutzen-Risiko-Beurteilung betreffend Dosis und Behandlungsdauer individuell erfolgen.

Es wurde berichtet, dass Patienten unter Corticosteroidtherapie ein Kaposi-Syndrom entwickelten. Bei einigen dieser Patienten bildete sich das Sarkom nach Absetzen der Corticosteroidbehandlung vollständig zurück.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Überempfindlichkeitsreaktionen (bis hin zum anaphylaktischen Schock) können sowohl durch Methylprednisolon oder Lidocain als auch durch einen der Hilfsstoffe von Depo-Medrol Lidocaine verursacht werden.

In seltenen Fällen können nach Gabe von Corticosteroiden allergische Reaktionen auftreten wie Hautreaktionen, Angioödeme und/oder anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen. Deshalb sollten, insbesondere bei Patienten mit bekannter Arzneimittelallergie, vor der Anwendung entsprechende Vorsichtsmassnahmen getroffen werden.

#### *Endokrine Effekte*

Pharmakologische Dosierungen von Corticosteroiden, die über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, können zu einer hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Suppression (sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz) führen. Das Ausmass und die Dauer einer adrenokortikalen Insuffizienz variiert von Patient zu Patient und ist abhängig von Dosis, Frequenz, Tageszeit der Verabreichung und Dauer einer Glucocorticoidtherapie.

Bei ungewöhnlichen Belastungen (z.B. schwere Erkrankung, grössere Operationen, schweres Trauma, etc.) muss bei Patienten, welche unter einer längerfristigen Therapie mit Corticosteroiden stehen, kurzfristig vor, während und nach der Belastungssituation die Dosis schnell wirksamer Corticosteroide erhöht werden.

Bei abruptem Absetzen von Glucocorticoiden kann es zu einer NNR-Insuffizienz (unter Umständen mit letalem Ausgang) kommen. Daher sollten Steroide nicht abrupt abgesetzt, sondern die Dosis allmählich reduziert werden.

Eine relative NNR-Insuffizienz kann noch Monate nach Absetzen der Therapie persistieren. Kommt es in diesem Zeitraum zu besonderen Belastungssituationen (z.B. schwere Erkrankungen, grössere Operationen etc.), so sollte die Hormontherapie wieder aufgenommen werden. Da auch die Mineralcorticoidsekretion eingeschränkt sein kann, sollten zusätzlich auch Salz und/oder ein Mineralcorticoid verabreicht werden.

Ein «Steroid-Absetzsyndrom», welches unabhängig von einer Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-Insuffizienz) zu sein scheint, kann ebenfalls bei abruptem Absetzen von Glucocorticoiden auftreten. Dieses Syndrom zeigt Symptome wie: Anorexie, Nausea, Erbrechen, Lethargie, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen, Hautschuppung, Myalgie, Gewichtsverlust und/oder Hypotonie.

Da Glucocorticoide ein Cushing-Syndrom hervorrufen oder verschlechtern können, sollte die Anwendung von Glucocorticoiden bei Patienten mit Morbus Cushing vermieden werden.

Bei Patienten mit Hypothyreose ist die Wirkung extern zugeführter Glucocorticoide verstärkt.

Nach systemischer Verabreichung von Corticosteroiden wurde über Phäochromozytom-Krisen berichtet, teilweise mit letalem Ausgang. Corticosteroide sollten daher bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem Phäochromozytom nur nach entsprechender Evaluierung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses verabreicht werden.

Treten bei einem Patienten unter Behandlung mit Depo-Medrol Lidocaine potentielle Symptome einer Phäochromozytom-Krise wie hypertensive Krise, Herzversagen, Tachykardie, Kopf-, Abdominal- und/oder Thoraxschmerzen auf, sollte an die Möglichkeit eines bisher unbekanntes Phäochromozytoms gedacht werden.

#### *Immunsuppressive Effekte/Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen*

Corticosteroide können die Anzeichen einer beginnenden Infektion maskieren oder latente Infektionen aktivieren (einschliesslich solcher durch Parasiten), ebenso können während der Corticosteroidtherapie neue Infektionen auftreten. So kann bei Corticosteroidanwendung die Resistenz gegenüber Erregern vermindert und die Lokalisierung einer Infektion erschwert sein. Solche Infektionen können leicht, aber auch schwer und manchmal letal verlaufen. Mit steigenden Corticosteroid-Dosen steigt die Rate infektiöser Komplikationen. Bei schweren Infektionen ist für einen ausreichenden antibiotischen bzw. chemotherapeutischen Schutz zu sorgen.

Varizellen und Masern, die während einer systemischen Behandlung mit Corticosteroiden auftreten, können eine schwere Verlaufsform annehmen und insbesondere bei Kindern letal enden. Varizellen erfordern eine sofortige Behandlung, z.B. mit Aciclovir i.v.. Bei Risikopatienten ist eine Prophylaxe mit Aciclovir oder eine passive Immunprophylaxe mit Varizella-zoster-Immunglobulin angezeigt.

Patienten, die Corticosteroide erhalten, sollten nicht gegen Pocken geimpft werden.

Falls Corticosteroide bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder Tuberkulinreaktivität indiziert sind, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich, da eine Reaktivierung der Erkrankung erfolgen kann. Bei längerer Corticosteroidtherapie sollten diese Patienten eine Chemoprophylaxe erhalten.

#### *Effekte auf Herz/Kreislauf*

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollten systemische Corticosteroide mit Vorsicht und nur wenn absolut notwendig eingesetzt werden.

Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, die über einen längeren Zeitraum höhere Dosen erhalten, können unerwünschte Wirkungen von Glucocorticoiden wie Hypertonie oder Dyslipidämie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse weiter erhöhen. Daher sollten Corticosteroide bei diesen Patienten sowie bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Gegebenenfalls ist eine Risikomodifizierung anzustreben und/oder ein zusätzliches kardiales Monitoring durchzuführen.

Bei Patienten mit Hypertonie sollten Corticosteroide mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### *Effekte auf die Psyche*

Unter Corticosteroidbehandlung kann es zu potentiell schwerwiegenden psychiatrischen Störungen kommen, die von Euphorie über Insomnie, Stimmungsschwankungen und Persönlichkeitsveränderungen bis hin zu schweren Depressionen und manifesten Psychosen reichen. Auch können sich eine bereits bestehende emotionale Labilität oder psychotische Tendenzen durch Corticoideinwirkung verschlimmern.

Die Symptome treten meist innerhalb von Tagen oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Die meisten Reaktionen verschwinden nach Dosisreduktion oder Absetzen, trotzdem kann eine spezifische Behandlung notwendig sein. Unerwünschte psychische Effekte wurden auch nach Absetzen von Corticosteroiden berichtet. Patienten und Angehörige sollten aufgefordert werden, bei Auftreten psychischer Symptome unter der Therapie bzw. während oder nach dem Ausschleichen/Absetzen den Arzt zu konsultieren, insbesondere, wenn depressive Stimmung oder suizidale Absichten vermutet werden.

#### *Effekte auf das Nervensystem*

Bei Patienten mit Anfallsleiden sollten Corticosteroide nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### *Hepatobiliäre Effekte*

Es wurde über Leber- und Gallenerkrankungen berichtet, welche nach Absetzen der Therapie reversibel sein können. Daher ist eine angemessene Überwachung erforderlich.

#### *Muskuloskeletale Effekte*

Prinzipiell sollten Corticosteroide bei Patienten mit Myasthenia gravis nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

In Zusammenhang mit der Anwendung hoher Corticosteroid-Dosen wurden akute Myopathien beobachtet, die am häufigsten auftraten bei Patienten mit Störungen der neuromuskulären Transmission (z.B. Myasthenia gravis) oder bei Patienten, die gleichzeitig neuromuskuläre Blocker erhielten. Solche akuten Myopathien verlaufen generalisiert, können die Augen- und die Atemmuskulatur einbeziehen und zu einer Tetraparese führen. Die Kreatinkinase-Werte können steigen. Die klinische Besserung oder Heilung nach Absetzen der Corticosteroide kann Wochen bis Jahre dauern.

Die Langzeitanwendung von Corticosteroiden kann zu einer Osteoporose führen, insbesondere bei geriatrischen Patienten oder bei postmenopausalen Frauen.

#### *Okuläre Effekte*

Bei Patienten mit Herpes-Simplex-Infektionen des Auges sollten Corticosteroide wegen der Gefahr der Hornhautperforation besonders vorsichtig und nur bei intakter Korneaoberfläche angewendet werden.

Mögliche unerwünschte Wirkungen bei längerdauernder Anwendung von Corticosteroiden sind Exophthalmus, Katarakt (insbesondere bei Kindern) und erhöhter intraokulärer Druck. Letzterer kann zu einem manifesten Glaukom mit Schädigung des Sehnervs führen. Eine periodische augenärztliche Untersuchung ist daher in Erwägung zu ziehen.

#### *Besonderes Risiko bei Sklerodermie-Patienten*

Bei Patienten mit systemischer Sklerose wurde unter der Anwendung von Corticosteroiden eine erhöhte Inzidenz einer akuten renalen Krise beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine lebensbedrohliche Komplikation, welche unter anderem mit einer malignen Hypertonie und einer Proteinurie einhergeht. Corticosteroide sollen daher bei Patienten mit Sklerodermie nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### *Andere Erkrankungen, bei welchen Corticosteroide nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden sollten*

- *Aktive oder latente peptische Ulcera:* Glucocorticoide können die Symptome peptischer Ulcera maskieren, sodass es zu einer weitgehend asymptomatischen Perforation oder zu akuten gastrointestinalen Blutungen kommen kann. Das Risiko für peptische Ulzera steigt durch die Kombination von Corticosteroiden mit nicht-steroidalen Antiphlogistika
- *Pankreatitis:* Hohe Corticosteroid-Dosierungen können eine akute Pankreatitis auslösen.
- *Glukosestoffwechsel:* Corticosteroide können den Blutglukosespiegel erhöhen, einen bestehenden Diabetes verschlechtern und bei Langzeittherapie das Risiko für einen Diabetes mellitus erhöhen.
- *Wasser-Elektrolyt-Haushalt:* Corticosteroide können, insbesondere in mittleren und hohen Dosen, zu einer Salz- und Flüssigkeitsretention sowie zu einer erhöhten Kaliumausscheidung führen. Eventuell kann eine Kochsalz-Restriktion bzw. eine Kaliumsubstitution notwendig werden.
- *Niere:* Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollten Corticosteroide mit Vorsicht eingesetzt werden.
- *Gleichzeitige Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika:* Acetylsalicylsäure und andere nicht-steroidale Antiphlogistika sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Corticosteroiden angewendet werden. Insbesondere ist im Falle einer Hypoprothrombinämie bei der gleichzeitigen Gabe

von Acetylsalicylsäure Vorsicht geboten.

- *Andere Erkrankungen:* Vorsicht ist auch geboten bei Abszessen oder anderen eitrigen Entzündungen, unspezifischer ulzeröser Kolitis (insbesondere bei drohender Perforation), Divertikulitis, frischen intestinalen Anastomosen, Leberzirrhose, Thromboseneigung oder Migräne in der Anamnese.

#### *Lokale Reaktionen*

Obwohl die Anwesenheit von Steroidkristallen in der Unterhaut entzündliche Reaktionen unterdrücken kann, können sie zelluläre Bestandteile auflösen und in der Grundsubstanz des Bindegewebes physiochemische Veränderungen bewirken. Diese selten auftretenden Veränderungen von Cutis und/oder Subcutis können zu Einbuchtungen der Haut an der Injektionsstelle führen. Die Schwere dieses Syndroms hängt von der applizierten Corticosteroidmenge ab. Der Hautzustand regeneriert sich entweder nach wenigen Monaten oder nach der Resorption aller Steroidkristalle.

Um das Auftreten dermalen und subdermalen Atrophien zu reduzieren, ist darauf zu achten, dass die empfohlenen Dosen nicht überschritten werden. Falls immer möglich, sollen jeweils mehrere kleine Injektionen in die Läsion gemacht werden. Bei intrasynovialen Injektionen müssen eine intradermale Injektion bzw. das Auslaufen in die Dermis vermieden werden.

#### *Interaktionen*

Die gleichzeitige Gabe von Depo-Medrol Lidocaine mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe «Interaktionen»).

#### *Anwendung in der Pädiatrie*

Da Depo-Medrol Lidocaine als Konservierungsmittel Benzylalkohol enthält, sollte von der Verabreichung des Präparates an Neugeborene abgesehen werden (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Bei Frühgeborenen darf es nicht verabreicht werden (siehe «Kontraindikationen»).

Bei Kindern und Jugendlichen können unter langzeitiger Glucocorticoidbehandlung Wachstum und Entwicklung gehemmt werden. Eine solche Behandlung bedarf daher einer äusserst strengen Indikationsstellung.

Bei einer längerdauernden Corticosteroidtherapie besteht bei Kindern ein Risiko für eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes.

*Die folgenden Vorsichtsmassnahmen betreffen spezifisch die parenterale Verabreichung von Corticosteroiden:*

Zur Vermeidung von Infektionen und Kontamination ist eine aseptische Arbeitsweise unabdingbar.

Lokale Injektionen in bereits infizierte Gelenke sind zu vermeiden.

Um eventuelle septische Prozesse auszuschliessen, muss allfällige Gelenkflüssigkeit sachgemäss untersucht werden.

Deutlich vermehrte Schmerzen mit lokalen Schwellungen, weiterer Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit, Fieber sowie allgemeines Unwohlsein deuten auf eine septische Arthritis hin. Falls eine Sepsis bestätigt wird, muss eine adäquate antimikrobielle Therapie eingeleitet werden.

Injektionen in instabile Gelenke sollen vermieden werden. Wiederholte intraartikuläre Injektionen können zu Gelenkinstabilitäten führen. In Einzelfällen sind daher radiologische Untersuchungen zur vorzeitigen Entdeckung eventueller Gelenkschäden empfehlenswert.

Falls nach intraartikulärer Steroidtherapie eine symptomatische Besserung erzielt wurde, muss eine Überbeanspruchung des Gelenkes sorgfältig vermieden werden, andernfalls kann eine weitere Schädigung des Gelenkes auftreten, die den Effekt der Steroidtherapie zunichte macht.

Falls es trotz (mittels Aspiration von Gelenkflüssigkeit) nachgewiesener Injektion in den Gelenkspalt nicht zu einer Besserung kommt, führen im allgemeinen auch wiederholte Injektionen kaum zu einem Therapieerfolg.

Bei der Behandlung von Ganglien bewirkt oftmals bereits eine einzelne Injektion eine merkliche Verminderung der Grösse des zystischen Tumors und kann ihn zum Verschwinden bringen.

Intrasynoviale Injektionen können neben ihrer lokalen Wirkung eine systemische Wirkung entfalten.

#### *Besondere Vorsichtsmassnahmen betreffend die Anwendung von Lidocain als Lokalanästhetikum*

Bei der Anwendung von Depo-Medrol Lidocaine müssen Ausrüstungen zur Reanimation verfügbar sein, da es nach Gabe von Lokalanästhetika wie Lidocain zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen kommen kann. Diese sind meist Folge erhöhter Plasmakonzentrationen bei zu hoher Dosierung, versehentlich intravaskulärer Injektion oder einer schnellen Absorption aus stark vaskularisierten Geweben. Weitere mögliche Ursachen schwerwiegender unerwünschter Wirkungen sind Überempfindlichkeit, Idiosynkrasie oder herabgesetzte Toleranz des Patienten.

Systemische Toxizitätsreaktionen betreffen hauptsächlich das kardiovaskuläre System und/oder das ZNS (siehe auch «Überdosierung»). Kardiovaskuläre Reaktionen äussern sich dabei in einer kardiovaskulären Depression und können u.a. Hypotonie, Bradykardie und Arrhythmien bis hin zu Kreislaufkollaps oder Herzstillstand umfassen. Neurologische Anzeichen einer Lidocain-Toxizität beinhalten z.B. Nervosität, Schwindel, Tremor, circumorale Parästhesien, Taubheitsgefühl der Zunge, Konvulsionen, Somnolenz und Koma.

Injektionen Lidocain-haltiger Lösungen im Kopf- und Nackenbereich können dabei, falls sie versehentlich intraarteriell erfolgen, bereits bei niedriger Dosierung zentralnervöse Symptome verursachen.

Insbesondere in den folgenden Situationen ist das Risiko schwerwiegender unerwünschter Wirkungen von Lokalanästhetika erhöht:

- ältere Patienten
- pädiatrische Patienten
- Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- kongestive Herzinsuffizienz
- AV-Block und andere Erregungsleitungsstörungen (da Lokalanästhetika zu einer Verzögerung der Reizleitung führen können), Bradykardie
- Hypovolämie
- schwere Lebererkrankungen
- schwere Niereninsuffizienz
- Myasthenia gravis
- Epilepsie

In diesen Fällen sollte die Anwendung von Depo-Medrol Lidocaine unter besonderer Vorsicht erfolgen. Bei pädiatrischen und älteren Patienten sowie bei schlechtem Allgemeinzustand sollte eine niedrigere Dosierung gewählt werden.

Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) behandelt werden, sollten überwacht und ein EKG-Monitoring in Betracht gezogen werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können.

#### *Hilfsstoffe*

##### *Benzylalkohol*

Dieses Arzneimittel enthält 8.7 mg Benzylalkohol pro ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen («Gasping- Syndrom») verbunden.

Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt.

Bei Kleinkindern besteht aufgrund von Akkumulation ein erhöhtes Risiko.

Patienten, die hohe Dosen erhalten, können wahrscheinlicher eine Toxizität entwickeln. Bei der Anwendung Benzylalkohol-haltiger Arzneimittel sollte die Summe der täglichen Menge Benzylalkohol aus allen Quellen berücksichtigt werden.

Grosse Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität («metabolische Azidose») nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

### **Interaktionen**

Es wird empfohlen, auch die Fachinformation der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel zu konsultieren.

#### *Methylprednisolon*

##### *Pharmakokinetische Interaktionen*

##### *Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon*

Methylprednisolon wird hauptsächlich durch das CYP450-Enzym CYP3A4 metabolisiert. Interaktionen an diesem Enzym können daher die erwünschten und/oder unerwünschten Wirkungen von Methylprednisolon beeinflussen.

*Enzyminhibitoren:* Die gleichzeitige Verabreichung mit mässigen bis starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Protease-Inhibitoren (wie Ritonavir), Azol-Antimykotika (wie Voriconazol, Itraconazol), Makroliden (wie Clarithromycin), Präparaten, welche Cobicistat enthalten, Diltiazem, Isoniazid oder Verapamil) kann zu einer erhöhten Exposition gegenüber Corticosteroiden führen und somit zu einem erhöhten Risiko für deren unerwünschte Wirkungen. Auch Grapefruitsaft stellt einen CYP3A4-Inhibitor dar. Der Nutzen einer gleichzeitigen Verabreichung ist gegenüber dem potentiellen Risiko sorgfältig abzuwägen. Im Falle einer entsprechenden Komedikation sollten die Patienten hinsichtlich unerwünschter Corticosteroidwirkungen überwacht werden. Eine Reduktion der Methylprednisolon-Dosis kann erforderlich sein, um eine Steroidtoxizität zu vermeiden.

Auch Sexualhormone (z.B. Ethinylestradiol, Norethisteron) können die Clearance von Glucocorticoiden beeinflussen. Insbesondere können Östrogene die Wirkung von Corticosteroiden verstärken. Bei therapeutischen Dosierungen dieser Hormone (z.B. in hormonalen Kontrazeptiva) ist jedoch eine klinisch relevante Inhibition von CYP-Enzymen durch Sexualhormone unwahrscheinlich.

*Enzyminduktoren:* Bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin sowie Präparate, welche Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten) wird die Metabolisierung von Methylprednisolon beschleunigt, wodurch die Wirksamkeit reduziert werden kann. Eine Erhöhung der Methylprednisolon-Dosis kann daher notwendig sein.

*CYP3A4-Substrate:* Auch durch gleichzeitige Verabreichung anderer CYP3A4-Substrate (z.B. Benzodiazepine, Cyclophosphamid, Tacrolimus, Aprepitant, Fosaprepitant, Diltiazem) kann die hepatische Clearance von Methylprednisolon beeinflusst und eine Dosisanpassung erforderlich werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Methylprednisolon und Cyclosporin wird der Metabolismus gegenseitig inhibiert. Deshalb können unerwünschte Wirkungen beider Substanzen verstärkt auftreten. Insbesondere wurden unter gleichzeitiger Gabe von Methylprednisolon und Cyclosporin vermehrt Konvulsionen beobachtet.

##### *Einfluss von Methylprednisolon auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

Glucocorticoide können CYP3A4 sowohl induzieren als auch inhibieren und dadurch die Plasmakonzentrationen anderer CYP3A4-Substrate erhöhen oder erniedrigen. Beispiele hierfür sind: Aprepitant, Fosaprepitant, Ethinylestradiol, Norethisteron, Protease-Inhibitoren (wie Amprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir und Saquinavir).

Die Clearance und Acetylierungsrate von Isoniazid kann durch Methylprednisolon erhöht werden.

Glucocorticoide können bei längerdauernder hoher Dosierung die Elimination von Salicylaten beschleunigen und dadurch deren Wirksamkeit reduzieren. Umgekehrt kann bei Reduktion der Corticosteroid-Dosis die Toxizität von Salicylaten verstärkt sein.

Bei Patienten mit Hypoprothrombinämie soll Acetylsalicylsäure nur mit Vorsicht zusammen mit Corticosteroiden angewendet werden.

##### *Pharmakodynamische Interaktionen*

*NSAR's:* Bei gleichzeitiger Gabe von Corticosteroiden und NSARs kann die Inzidenz von Ulzera und Blutungen im Gastrointestinaltrakt erhöht sein.

*Immunsuppressiva:* Methylprednisolon wirkt synergistisch mit anderen Immunsuppressiva wie z.B. Methotrexat. Daher kann bei gleichzeitiger Gabe mit solchen Immunsuppressiva eine niedrigere Corticosteroid-Dosis ausreichend sein.

*Aromatase-Inhibitoren:* Eine länger andauernde Glucocorticoid-Behandlung kann eine Aminoglutethimid-induzierte Nebennierensuppression verstärken.

*Anticholinergika:* Atropin und andere Anticholinergika können einen bereits durch Methylprednisolon gesteigerten Augeninnendruck weiter erhöhen.

*Sympathomimetika:* Corticosteroide verstärken die erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Sympathomimetika wie Salbutamol.

*Neuromuskuläre Blocker:* Corticosteroide können die Wirkung von nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern wie z.B. Vecuronium beeinflussen. Berichtet wurde über eine Antagonisierung der neuromuskulären Blockade sowie bei gleichzeitiger Anwendung hoher Dosen über akute Myopathien (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Cholinesterasehemmer:* Corticosteroide können die Wirkung von Cholinesterasehemmern bei Myasthenia gravis reduzieren. Bei gleichzeitiger Anwendung von Methylprednisolon mit Cholinesterasehemmern wie Neostigmin oder Pyridostigmin kann eine Myastheniekrise auftreten.

*Antikoagulantien:* Die Wirkung von Antikoagulantien kann verstärkt oder herabgesetzt sein. Die Blutgerinnung ist daher zu kontrollieren und ggf. die Antikoagulantien-Dosis anzupassen.

*Herzglykoside:* Die Toxizität von Digitalis-Glykosiden wird durch die gleichzeitige Gabe von Corticosteroiden potenziert.

*Antidiabetika:* Aufgrund des diabetogenen Effekts der Glucocorticoide müssen bei Diabetikern die Glucosespiegel überwacht werden. Gegebenenfalls ist die Dosierung der Antidiabetika anzupassen.

*Antihypertonika:* Die antihypertensive Wirkung wird durch den mineralcorticoiden Effekt der Corticoide teilweise reduziert, was zu erhöhten Blutdruckwerten führen kann.

*Arzneimittel mit Einfluss auf den Kaliumhaushalt:* Bei Verabreichung von Corticosteroiden zusammen mit Arzneimitteln, welche die Kaliumausscheidung steigern (z.B. Furosemid, Hydrochlorothiazid, Amphotericin B, Betasympathomimetika oder Xanthin-Derivaten), besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie. Bei diesen Patienten sollten daher die Kaliumspiegel überwacht werden.

*Psychopharmaka:* Die Wirkung von Anxiolytika und Antipsychotika kann vermindert werden. Gegebenenfalls ist die Dosis dieser Substanzen anzupassen.

*Zytostatika:* Die Wirkung von Cyclophosphamid kann reduziert sein.

*Impfstoffe:* Lebendvirus-Impfstoffe wie z.B. Poliomyelitis-, BCG-, Mumps-, Masern- und Röteln-Impfstoffe können wegen der immunsupprimierenden Wirkung der Corticosteroide verstärkt toxisch sein. Disseminierte virale Infektionen können auftreten.

Bei Totvirus-Impfstoffen kann die Impfantwort reduziert sein.

## *Lidocain*

### *Pharmakokinetische Interaktionen*

Lidocain ist ein Substrat der CYP450-Enzyme CYP1A2 und CYP3A4. Der Metabolismus von Lidocain kann daher bei gleichzeitiger Gabe von CYP-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Cimetidin) gehemmt und durch gleichzeitige Gabe von Enzyminduktoren (z.B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin) beschleunigt werden.

Eine Hemmung des Metabolismus kann insbesondere dann zu potentiell toxischen Plasmakonzentrationen führen, wenn Lidocain über längere Zeiträume wiederholt in hoher Dosierung angewendet wird. Wird Lidocain über einen kurzen Zeitraum in der empfohlenen Dosierung angewendet, sind solche Interaktionen hingegen klinisch nicht relevant.

### *Pharmakodynamische Interaktionen*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, welche mit Lokalanästhetika vom Amidtyp strukturverwandt sind (z.B. Antiarrhythmika der Klasse Ib), können die systemischen toxischen Effekte additiv sein. Depo-Medrol Lidocaine sollte daher bei Patienten, welche mit solchen Arzneimitteln behandelt werden, unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Die Wirkung von Muskelrelaxantien kann durch Lidocain verstärkt werden.

## **Schwangerschaft, Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Tierstudien haben unerwünschte Wirkungen auf den Foetus gezeigt (siehe «Präklinische Daten»). Es existieren keine kontrollierten Humanstudien, und bis heute sind keine Auswirkungen von Corticosteroiden auf den Geburtsvorgang bekannt. Retrospektive Studien an Neugeborenen von 17 Frauen, welche während 34 Schwangerschaften unterschiedliche Dosen verschiedener Glucocorticoide erhalten hatten, ergaben keine Hinweise auf teratogene Effekte der Arzneimittel.

Sowohl Methylprednisolon als auch Lidocain passieren die Plazentaschranke. Auch Benzylalkohol kann die Plazentaschranke passieren (zu möglichen unerwünschten Wirkungen des Hilfsstoffes siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Deshalb sollte Depo-Medrol Lidocaine während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig.

Eine retrospektive Studie zeigte eine erhöhte Inzidenz geringer Geburtsgewichte bei Neugeborenen, deren Mütter Corticosteroide erhielten. Beim Menschen scheint das Risiko von niedrigem Geburtsgewicht dosisabhängig zu sein und kann durch die Verabreichung niedriger Corticosteroid-Dosen verringert werden. Ausserdem wurden bei Neugeborenen, deren Mütter eine Langzeittherapie mit Corticosteroiden erhielten, Katarakte beobachtet.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft höhere Steroiddosen erhalten haben, sollen sorgfältig auf Zeichen einer NNR-Insuffizienz überwacht werden, ggf. ist eine ausschleichende Substitutionsbehandlung erforderlich.

Die Anwendung von Lokalanästhetika wie Lidocain während der Geburt kann unerwünschte Wirkungen bei der Mutter und/oder dem ungeborenen Kind (z.B. Bradykardien) hervorrufen.

### *Stillzeit*

Da sowohl Methylprednisolon als auch Lidocain in die Muttermilch übertreten und Corticosteroide u.a. die Nebennierenrindenfunktion und das Wachstum des Säuglings beeinträchtigen können, sollte Depo-Medrol Lidocaine während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### *Fertilität*

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Corticosteroide die Fertilität beeinträchtigen (siehe «Präklinische Daten»).

## **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Die Wirkung von Corticosteroiden auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen wurde nicht untersucht. Unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Schwindelgefühl, Sehstörungen und Müdigkeit können unter einer Behandlung mit Corticosteroiden auftreten. Falls dies der Fall ist, sollte der Patient kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

Durch den lokalanästhetischen Effekt von Lidocain kann es ausserdem zu temporären Bewegungs- und Koordinationsstörungen kommen. Wenn die Anästhesie bei ambulanten Patienten Bereiche des Körpers betrifft, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen benötigt werden, sollten die Patienten angewiesen werden, solche Aktivitäten zu vermeiden, bis die normale Funktion wieder vollständig hergestellt ist.

## **Unerwünschte Wirkungen**

Nachfolgend sind zunächst die unerwünschten Wirkungen aufgeführt, welche typisch sind für systemisch verabreichte Corticosteroide und auch unter Depo-Medrol Lidocaine auftreten können. Im darauffolgenden Abschnitt sind dann die unerwünschten Wirkungen beschrieben, welche unter der Anwendung von Lidocain beobachtet wurden. Über die kombinierte Anwendung von Methylprednisolon und Lidocain liegen keine spezifischen Daten vor.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und, wo möglich, nach Häufigkeit aufgeführt, unter Berücksichtigung folgender Definitionen: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ), sehr selten ( $< 1/10'000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden).

### *Methylprednisolon*

Die unerwünschten Wirkungen von Methylprednisolon sind von Dosis und Behandlungsdauer sowie von Alter, Geschlecht und Grunderkrankung des Patienten abhängig.

### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

*Häufig:* Infektionen.

*Nicht bekannt:* opportunistische Infektionen.

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

*Nicht bekannt:* Leukozytose.

### *Erkrankungen des Immunsystems*

*Nicht bekannt:* Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive anaphylaktoider oder anaphylaktischer Reaktionen wie z.B. Angioödem oder Kreislaufkollaps), abgeschwächte Reaktionen auf Hauttests.

*Endokrine Erkrankungen*

*Häufig:* Cushing-Syndrom.

*Nicht bekannt:* Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Steroid-Absetz-Syndrom, Auslösung einer Phäochromozytom-Krise bei Patienten mit vorbestehendem (auch latentem) Phäochromozytom.

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Häufig:* Natrium- und Flüssigkeitsretention, Hypokaliämie.

*Nicht bekannt:* Appetitzunahme (welche zu Gewichtszunahme führen kann), verminderte Glucosetoleranz, Dyslipidämie, metabolische Azidose, negative Stickstoffbilanz infolge Eiweisskatabolismus, hypokaliämische Alkalose, Lipomatose.

*Psychiatrische Erkrankungen*

*Häufig:* affektive Störungen wie depressive oder euphorische Stimmung, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, abnormes Verhalten.

*Nicht bekannt:* Affektlabilität, Ängstlichkeit, mentale Störungen, Verwirrheitszustände, Persönlichkeitsveränderungen, psychische Abhängigkeit, psychotische Störungen (wie Manie, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Schizophrenie oder deren Verschlechterung), Suizidgedanken.

*Erkrankungen des Nervensystems*

*Häufig:* Schlaflosigkeit.

*Nicht bekannt:* Kopfschmerzen, Schwindel, Amnesie, kognitive Störungen, erhöhter intrakranieller Druck (mit Papillenödem [benigne intrakranielle Hypertonie]), Krampfanfall, epidurale Lipomatose.

*Augenerkrankungen*

*Häufig:* Katarakt, Glaukom.

*Nicht bekannt:* erhöhter intraokulärer Druck, Exophthalmus, Chorioretinopathie, vereinzelte Fälle von Blindheit nach intraläsionaler Applikation im Bereich des Gesichtes und des Kopfes.

*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

*Nicht bekannt:* Vertigo.

*Herzerkrankungen*

*Nicht bekannt:* Herzinsuffizienz bei prädisponierten Patienten, Arrhythmien.

*Gefässerkrankungen*

*Häufig:* Hypertonie.

*Nicht bekannt:* Hypotonie, thromboembolische Ereignisse, Flush.

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

*Nicht bekannt:* Singultus.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Häufig:* peptische Ulcera (mit möglicher Ulkus-Perforation oder Blutung).

*Nicht bekannt:* Bauchschmerzen, abdominelles Spannungsgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Ösophagitis (einschliesslich ulzerativer Ösophagitis), gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis (auch bei Kindern), Darmperforation, Peritonitis.

*Leber- und Gallenerkrankungen*

*Nicht bekannt:* Erhöhung von Transaminasen und/oder alkalischer Phosphatase.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

*Häufig:* Hautatrophie, Akne, Ekchymosen.

*Nicht bekannt:* Erythem, Hautausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Striae, Pigmentierungsstörungen, Hirsutismus, Petechien, Urtikaria, sterile Abszesse.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

*Häufig:* Muskelschwäche, Osteoporose.

*Nicht bekannt:* Arthralgien, Myalgien, Myopathie, Muskelatrophie, neuropathische Arthropathie, Sehnenriss (insbesondere der Achillessehne), Wirbelkompressionsfrakturen, pathologische Frakturen, Osteonekrose, Schmerzschub nach intrasynovialer oder periartikulärer Injektion sowie nach Injektion in die Sehnenscheide («Post-Injection Pain Flare»).

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

*Nicht bekannt:* Blutharnstoff erhöht.

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

*Nicht bekannt:* Menstruationsstörungen, Potenzstörungen.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

*Häufig:* periphere Ödeme, Wundheilungsstörungen.

*Nicht bekannt:* Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Erythem, Pruritus, Ausschlag oder Urtikaria), Infektionen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Unwohlsein.

*Pädiatrie*

Das Sicherheitsprofil von Methylprednisolon bei Kindern und Jugendlichen entspricht im Wesentlichen jenem bei Erwachsenen. Darüber hinaus wurden bei Kindern folgende unerwünschte Wirkungen beobachtet:

*Endokrine Erkrankungen*

*Häufig:* Wachstumsretardierung.

*Psychiatrische Erkrankungen*

*Häufig:* Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, abnormes Verhalten.

*Erkrankungen des Nervensystems*

*Häufig:* Schlaflosigkeit.

*Lidocain**Erkrankungen des Immunsystems*

*Selten:* anaphylaktische Reaktionen, Gesichtssödem, Angioödem.

*Nicht bekannt:* Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktoide Reaktionen.

*Psychiatrische Erkrankungen*

*Häufig:* Nervosität, Ängstlichkeit, Euphorie, Verwirrtheit.

*Erkrankungen des Nervensystems*

*Häufig:* Schwindel, Parästhesien (einschliesslich circumoraler Parästhesien), Schläfrigkeit, Berührungsempfindlichkeit, Tremor, Dysarthrie, Konvulsionen, Bewusstseinsverlust.

*Selten:* Neuropathie.

*Nicht bekannt:* Benommenheit, Taubheitsgefühl der Zunge, Somnolenz, Koma (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Augenerkrankungen*

*Häufig:* Verschwommensehen, Doppelbilder.

*Nicht bekannt:* transiente Amaurose.

*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

*Häufig:* Tinnitus.

*Gelegentlich:* Hyperakusis.

*Herzerkrankungen*

*Häufig:* Bradykardie, Hypotonie, Hypertonie.

*Selten:* Arrhythmien, Kreislaufkollaps, Herzstillstand (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

*Häufig:* Atemdepression, Atemstillstand.

*Nicht bekannt:* Dyspnoe, Bronchospasmen.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Häufig:* Übelkeit, Erbrechen.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

*Nicht bekannt:* kutane Läsionen, Urtikaria, Ausschlag.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

*Häufig:* Muskelzuckungen.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

*Häufig:* Ödeme, Kälte- und/oder Hitzegefühl.

Unerwünschte Wirkungen von Lokalanästhetika wie Lidocain treten dabei insbesondere bei erhöhten Plasmakonzentrationen auf (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

**Überdosierung***Methylprednisolon*

Berichte über eine akute Toxizität nach Überdosierung mit Corticosteroiden sind selten, ein klinisches Syndrom einer akuten Überdosierung ist nicht bekannt. Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar. Die Therapie ist supportiv und symptomatisch.

*Lidocain*

Mit toxischen Effekten (kardiovaskuläre oder zentralnervöse Symptome) muss bei Lidocain-Plasmakonzentrationen von 5 µg/ml bis >10 µg/ml gerechnet werden.

*Symptome einer akuten Lidocain-Überdosierung*

Die toxischen Reaktionen bei Überdosierung von Lidocain betreffen hauptsächlich das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System. Dabei verläuft die zentralnervöse Toxizität progredient, d.h. der Schweregrad der Symptome nimmt kontinuierlich zu.

Bei versehentlicher intravaskulärer Injektion treten die nachfolgend genannten Symptome unmittelbar (d.h. innerhalb von 1-3 Minuten) auf, im Falle einer Überdosierung hingegen erst mit einer Verzögerung von 20-30 Minuten.

Erste Anzeichen einer zentralnervösen Toxizität sind meist Benommenheit, Gähnen, circumorale Parästhesien, Taubheitsgefühl der Zunge, Schwindelgefühl, Hyperakusis und Tinnitus. Sehstörungen, Dysarthrie und Muskelzuckungen bzw. Muskelspasmen sind schwerwiegender und gehen generalisierten Krampfanfällen voraus. Diese Symptome dürfen nicht mit psychiatrischen Störungen verwechselt werden. Es können Bewusstlosigkeit und Grand-mal-Anfälle folgen, die einige Sekunden bis mehrere Minuten andauern können. Bei Konvulsionen treten aufgrund erhöhter Muskelaktivität in Verbindung mit einer Störung der normalen Atmung und einem Verlust des Schutzreflexes der Atemwege rasch Hypoxie und Hyperkapnie auf. In schweren Fällen kann es zu einer Apnoe kommen. Hyperkaliämische Azidose, Hypokalziämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

Die Erholung ist abhängig von der Umverteilung des Lokalanästhetikums aus dem ZNS sowie von seiner Metabolisierung. Sofern nicht zu grosse Mengen des Lokalanästhetikums injiziert wurden, kann sie rasch eintreten.

In schweren Fällen kommt es ausserdem (meist erst nach Auftreten zentralnervöser Symptome, gelegentlich auch ohne prodromale ZNS-Symptome) zu Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Mögliche Symptome sind Blutdruckabfall, Bradykardie und Arrhythmien. Bei schweren Intoxikationen kann es zu einem kompletten AV-Block oder zu einem Herzstillstand mit potentiell letalem Ausgang kommen.

#### *Behandlung der akuten Toxizität*

Bei Anzeichen einer akuten systemischen Toxizität sollte die Injektion sofort abgebrochen werden.

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Wenn zentralnervöse Symptome auftreten, muss eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden mit dem Ziel, die Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten, die Konvulsionen zu stoppen und den Kreislauf zu unterstützen. Die Atemwege sollten freigehalten und Sauerstoff verabreicht werden. Bei Bedarf ist zudem eine assistierte Beatmung (Masken-Beutel-Beatmung oder endotracheale Intubation) einzuleiten.

Konvulsionen können durch intravenöse Anwendung von Diazepam oder Thiopental-Natrium kontrolliert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Antikonvulsiva auch eine Atem- und Kreislaufdepression bewirken können. Länger anhaltende Konvulsionen können Atmung und Sauerstoffversorgung des Patienten gefährden. Daher sollte eine frühzeitige endotracheale Intubation in Erwägung gezogen werden.

Zur Unterstützung des Kreislaufs ist eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr notwendig. Sind weitere kreislaufunterstützende Massnahmen erforderlich, kann die Anwendung eines blutdrucksteigernden Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, auch wenn dies mit dem Risiko einer ZNS-Erregung einhergeht.

Im Falle eines Herzstillstands sind standardmässige Massnahmen zur kardiopulmonalen Reanimation durchzuführen, einschliesslich Behandlung der Azidose.

Eine Dialyse ist bei der Behandlung einer akuten Lidocain-Überdosierung von vernachlässigbarem Wert.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

#### *ATC-Code*

H02BX01

#### *Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik*

Depo-Medrol Lidocaine ist eine sterile wässrige Suspension, die als Wirkstoffe Methylprednisolonacetat und Lidocain (Lokalanästhetikum) enthält. Methylprednisolonacetat besitzt dieselben qualitativen Eigenschaften wie Methylprednisolon bei einer verlängerten Wirksamkeit. Diese wird durch die geringere Löslichkeit und den verzögerten Metabolismus des Moleküls bedingt. Die therapeutische Wirksamkeit hält noch lange nach dem Abfall der Plasmaspiegel unter die Nachweisgrenze an.

#### *Methylprednisolon*

Methylprednisolonacetat hat antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkungen mit geringen mineralcorticoiden Eigenschaften. Die Wirkung von Methylprednisolon beruht wie bei allen Glukocorticoiden auf der Anregung der Synthese spezifischer Proteine in der Zelle. Diese sind biologisch aktiv und für die eigentlichen systemischen Wirkungen verantwortlich. Aufgrund des Wirkmechanismus setzt die Wirkung auch bei parenteraler Verabreichung verzögert ein.

#### *Lidocain*

Lidocain ist ein Lokalanästhetikum vom Anilid-Typ mit einem schnellen Wirkungseintritt und einer mittleren Wirkungsdauer, es blockiert reversibel die Nervenleitung nahe der Injektionsstelle.

#### *Klinische Wirksamkeit*

##### *Methylprednisolon*

Die Dauer der antiinflammatorischen Wirkung der Glucocorticoide entspricht etwa der Dauer der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Depression.

Die entzündungshemmende Wirkung von 4 mg Methylprednisolon entspricht jener von 5 mg Prednisolon, 4 mg Triamcinolon, 0.6 mg Betamethason oder 0.75 mg Dexamethason.

##### *Lidocain*

Die lokalanästhetische Wirkung setzt wenige Minuten nach einer Injektion von Depo-Medrol Lidocaine ein und hält 45 bis 60 Minuten lang an.

### **Pharmakokinetik**

Es existieren keine pharmakokinetischen Daten für die intraartikuläre Injektion von Depo-Medrol Lidocaine. Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Daten der beiden Einzelsubstanzen beschrieben.

#### *Methylprednisolonacetat*

##### *Absorption*

Methylprednisolonacetat wird in vivo rasch zum freien Methylprednisolon hydrolysiert.

Serumspitzenwerte ( $C_{max}$ ) von Methylprednisolon von ca. 160 ng/ml werden nach intraartikulärer Verabreichung von 80 mg Methylprednisolonacetat innerhalb von 4–8 Stunden erreicht.

Nach intraartikulärer Verabreichung diffundiert Methylprednisolonacetat während ca. 7 Tagen aus dem Gelenk in das Blut.

##### *Distribution*

Methylprednisolon wird weitgehend in die Gewebe verteilt. Das Verteilungsvolumen liegt bei ungefähr 1.4 l/kg. Methylprednisolon wird zu etwa 77% an Plasmaproteine gebunden.

Methylprednisolon passiert sowohl die Blut-Hirn- als auch die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

##### *Metabolismus*

Der Metabolismus von Methylprednisolon in der Leber verläuft qualitativ ähnlich wie bei Cortisol. Die Hauptmetaboliten sind 20 $\alpha$ -Hydroxymethylprednisolon und 20 $\beta$ -Hydroxy-6 $\alpha$ -methylprednisolon.

##### *Elimination*

Die totale Clearance von Methylprednisolon liegt bei 5-6 ml/min/kg, die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 1.8-5.2 Stunden. Die Plasmahalbwertszeiten von Steroiden sind in der Regel im Vergleich zur biologischen Halbwertszeit kurz (die scheinbare Halbwertszeit nach i.m. Verabreichung von 40 mg Methylprednisolonacetat beträgt 70 Stunden). Die Metaboliten werden im Urin als Glukuronide, Sulfate und nicht konjugierte Verbindungen ausgeschieden. Minimale Methylprednisolon-Mengen werden auch über die Faeces ausgeschieden.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei schwerer Leberinsuffizienz ist die Metabolisierung von Methylprednisolon verzögert, sodass erwünschte und unerwünschte Wirkungen verstärkt sein können.

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Methylprednisolon ist dialysierbar.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Neugeborenen ist die Plasmaclearance niedriger als bei Kindern und Erwachsenen.

#### *Hypoalbuminämie/Hyperbilirubinämie*

Es können unerwünscht hohe Konzentrationen an nicht proteingebundenem Methylprednisolon auftreten.

#### *Lidocain*

Zur Pharmakokinetik von Lidocain nach intrabursaler oder intrazystischer Applikation liegen keine Daten vor.

#### *Absorption*

Lidocain wird schnell resorbiert, wobei die Absorptionsrate abhängig ist von der Vaskularisierung des Injektionsortes.

Nach intraartikulärer Bolus-Injektion von Lidocain lag die  $C_{max}$  – je nach verwendeter Dosierung – zwischen 0.63 und 2.18 µg/ml. Dabei wurden die maximalen systemischen Konzentrationen nach 0.5-2 Stunden erreicht.

#### *Distribution*

Die Plasmaproteinbindung von Lidocain ist konzentrationsabhängig. Die Bindung vermindert sich mit steigender Konzentration. Bei Konzentrationen von 1 bis 5 µg/ml liegen 60 bis 80% des Lidocains proteingebunden vor. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 91 Liter.

Lidocain passiert die Plazentaschranke. Die Gesamtkonzentrationen beim Feten sind jedoch niedriger als bei der Mutter, da die Plasmaproteinbindung beim Feten geringer ist als bei der Mutter.

Lidocain tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

#### *Metabolismus*

Lidocain wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, unter Beteiligung mehrerer CYP450-Enzyme (z.B. CYP3A4 und CYP1A2). Die Hauptmetaboliten von Lidocain sind Monoethylglycinxylylid, Glycinexylylid, 2,6-Dimethylanilin und 4-Hydroxy-2,6-Dimethylanilin. Monoethylglycinxylylid und Glycinexylylid sind pharmakologisch aktiv, ihre Aktivität ist jedoch schwächer als jene der Muttersubstanz.

#### *Elimination*

Lidocain wird überwiegend renal eliminiert, wobei sich etwa 73% der applizierten Dosis als 4-Hydroxy-2,6-Dimethylanilin-Metabolit im Urin finden. Nur 3% des Lidocains werden unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Die Plasma-Clearance von Lidocain nach Verabreichung einer intravenösen Bolus-Injektion beträgt 9 bis 10 ml/min/kg.

Nach intravenöser Bolus-Injektion von Lidocain betrug die Eliminationshalbwertszeit 1.5 bis 2 Stunden, jene der aktiven Metaboliten bis zu 10 Stunden. Bei längerfristiger Gabe ist eine Akkumulation von Glycinexylylid möglich.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen war nach intravenöser Verabreichung die Halbwertszeit von Lidocain etwa 3-fach erhöht.

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörungen ( $Cl_{cr}$  30 bis 60 ml/min) beeinträchtigen die Pharmakokinetik von Lidocain nicht, können jedoch die Akkumulation des Glycinexylylid-Metaboliten verstärken. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $Cl_{cr}$  <30 ml/min) war die Clearance von Lidocain um ca. die Hälfte reduziert und die Halbwertszeit in etwa verdoppelt.

Lidocain ist dialysierbar.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen beträgt annähernd das Doppelte (3.2 Stunden) der Eliminationszeit bei Erwachsenen.

### **Präklinische Daten**

#### *Methylprednisolon*

Auf der Basis konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität nach wiederholter Gabe wurden keine unerwarteten Risiken identifiziert. Die Toxizitäten, die in Studien mit wiederholter Gabe beobachtet wurden, entsprachen jenen, die bei kontinuierlicher Exposition gegenüber exogenen Nebennierenrindensteroiden zu erwarten sind. Methylprednisolon zeigte keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potenzial im Test an Meerschweinchen.

#### *Mutagenität*

Mit Methylprednisolon wurden keine Studien zur Genotoxizität durchgeführt.

Methylprednisolonsulfonat, welches eine ähnliche Struktur aufweist wie Methylprednisolon, zeigte bis 2000 µg/Platte keine Mutagenität auf Salmonella typhimurium mit oder ohne metabolischer Aktivierung. Methylprednisolonsulfonat war auch in einem Genmutationsassay an Ovarienzellen von chinesischen Hamstern in einer Konzentration bis 10000 µg/ml nicht mutagen.

Methylprednisolon sulleptanat induzierte keine ausserplanmässige DNA-Synthese in primären Rattenhepatozyten bei einer Konzentration bis 1000 µg/ml.

Darüber hinaus weist eine Überprüfung von publizierten Daten darauf hin, dass Prednisolonfarnesylat (PNF), welches in seiner Struktur Methylprednisolon ähnelt, in Salmonella typhimurium und Escherichia coli-Stämmen bis 5000 µg/Platte mit oder ohne metabolischer Aktivierung nicht mutagen war. Bei einer Fibroblastenzelllinie von chinesischen Hamstern bewirkte PNF bei der höchsten getesteten Konzentration von 1500 µg/ml einen leichten Anstieg der Inzidenz von strukturellen Chromosomenaberrationen nach metabolischer Aktivierung.

#### *Kanzerogenität*

Mit Methylprednisolon wurden keine Studien zur Kanzerogenität bei Nagetieren durchgeführt. Die Ergebnisse von Tests mit verwandten Glucocorticoiden auf Kanzerogenität bei Ratten fielen unterschiedlich aus. Veröffentlichte Daten deuten darauf hin, dass Budesonid, Prednisolon und Triamcinolonacetonid die Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen nach oraler Verabreichung über das Trinkwasser bei männlichen Ratten erhöhen können, wobei die Dosen unter den typischen klinischen Dosen lagen (berechnet auf der Basis von mg/m<sup>2</sup>).

#### *Reproduktionstoxizität*

Bei Verabreichung von Corticosteroiden an Ratten wurde eine verminderte Fertilität beobachtet. Nach subkutaner Behandlung von männlichen Ratten während 6 Wochen mit Corticosteron in Dosen von 10 und 20 mg/kg/Tag wurden verkleinerte Kopulationspfropfen beobachtet, was ein Nebeneffekt des geringeren zusätzlichen Organgewichts sein kann. In unbehandelten Weibchen war nach Kopulation mit behandelten Männchen die Anzahl der Implantationsstellen und der lebenden Foeten reduziert. Die fertilitätsmindernde Potenz der einzelnen Corticosteroide ist sehr unterschiedlich, weshalb eine quantitative Risikoabschätzung für Methylprednisolon nicht möglich ist.

Die Verabreichung von Corticosteroiden in humanäquivalenten Dosen hat sich bei vielen Tierspezies als teratogen erwiesen. In entsprechenden Studien wurde gezeigt, dass Glucocorticoide wie Methylprednisolon die Inzidenz von Fehlbildungen (Gaumenspalten, Fehlbildungen des Skeletts, Anenzephalie, ventrikuläre Defekte, Spina bifida), embryofötaler Letalität (z.B. Zunahme von Resorptionen) sowie intrauterine Wachstumsverzögerungen erhöhen.

#### *Lidocain*

Es liegen zahlreiche Untersuchungen an unterschiedlichen Tierarten zur akuten Toxizität von Lidocain vor. Anzeichen einer Toxizität waren ZNS-Symptome. Dazu zählten auch Krampfanfälle mit tödlichem Ausgang.

#### *Kanzerogenität/Mutagenität*

Lidocain zeigte in Mutagenitätsstudien weder genotoxisches noch kanzerogenes Potenzial. Dagegen gibt es aus in vitro-Studien Hinweise darauf, dass der Metabolit 2,6-Xylidin mutagene Eigenschaften besitzt. Darüber hinaus zeigte 2,6-Xylidin in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten über 2 Jahre ein tumorigenes Potenzial (Tumoren vor allem in der Nasenhöhle). Zwar ist eine Relevanz für den Menschen nicht hinreichend sicher auszuschliessen. Allerdings ist Depo-Medrol Lidocaine nur zur Kurzzeitbehandlung vorgesehen.

#### *Reproduktionstoxizität*

In einer Studie an männlichen und weiblichen Ratten erhielten diese täglich oral 30 mg/kg Lidocain über 8 Monate. Bis zum Absetzen der Nachkommen wurden keinerlei Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität gefunden.

#### *Methylprednisolon mit Lidocain*

#### *Kanzerogenität/Mutagenität*

Mit der Kombination aus Methylprednisolon und Lidocain wurden keine Studien zur Genotoxizität oder Kanzerogenität durchgeführt. Angaben zur entsprechenden Toxizität der Einzelstoffe finden sich in den obigen Absätzen dieser Rubrik.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Inkompatibilitäten*

Zur Vermeidung von eventuellen physikalischen Inkompatibilitäten sollte Depo-Medrol Lidocaine nicht mit anderen Injektionslösungen verdünnt oder gemischt werden.

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) und ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

#### *Hinweise für die Handhabung*

Die Injektionslösung sollte vor der Verabreichung visuell auf das Vorhandensein von Partikeln oder Verfärbungen geprüft werden.

Die sterile Suspension von Depo-Medrol Lidocaine ist nicht zur Mehrfachdosierung geeignet. Nach Entnahme der benötigten Dosis muss die restliche Suspension vernichtet werden.

#### *Lokale Injektion bei chronischer Polyarthrit und Arthrosen*

Für eine intraartikuläre Injektion nicht geeignet sind anatomisch schwer erreichbare Gelenke wie die im Bereich der Wirbelsäule und sakroiliakal gelegenen.

Für die intraartikuläre Injektion sind die folgenden Gelenke geeignet: Knie, Sprunggelenk, Handgelenk, Ellbogen, Schulter, Hüfte und Interphalangealgelenke. Bei der Injektion in das Hüftgelenk muss darauf geachtet werden, dass keine grossen Blutgefässe getroffen werden.

Die Gelenkanatomie soll vor jeder intraartikulären Injektion untersucht werden. Zur Erreichung der vollen antiinflammatorischen Wirkung muss die Injektion in den Synovialspalt erfolgen. Die Kautelen aseptischer Injektionstechnik sind zu beachten. Eine sterile Injektionsnadel (Kaliber 20–24 Gauge) auf einer leeren Spritze wird rasch in den Synovialspalt eingeführt, dabei ist eine Lokalanästhesie empfehlenswert. Zur Verifizierung werden ein paar Tropfen Synovialflüssigkeit aspiriert. Bei jedem Gelenk soll an jener Stelle injiziert werden, wo der Synovialspalt nahe der Oberfläche liegt und am wenigsten grosse Gefässe und Nerven aufweist. Während die Kanüle am Injektionsort verbleibt, wird die Aspirationsspritze durch eine zweite Spritze mit der gewünschten Menge Depo-Medrol Lidocaine ersetzt. Zur Kontrolle, dass sich die Kanüle noch immer im Synovialspalt befindet, wird der Spritzenkolben ein wenig zurückgezogen, um Synovialflüssigkeit zu aspirieren. Nach der Injektion wird das Gelenk einige Male sanft bewegt, um eine Vermischung der Suspension mit der Gelenkflüssigkeit zu bewirken.

Ein Behandlungsmisserfolg resultiert oftmals aus einer unsachgemässen Injektionstechnik, indem der Gelenkspalt verfehlt wurde.

#### *Bursitis*

Nach Desinfektion des Injektionsortes wird bei Bedarf ein Lokalanästhetikum verabreicht. Eine sterile Nadel vom Kaliber 20–24 Gauge auf einer leeren Spritze wird in die Bursa eingebracht und die Flüssigkeit aspiriert. Während die Kanüle am Injektionsort verbleibt, wird die Aspirationsspritze durch eine zweite Spritze mit der gewünschten Menge Depo-Medrol Lidocaine ersetzt. Nach der Injektion und Entfernung der Kanüle wird ein kleiner Verband angelegt.

#### *Ganglion, Tendinitis, Epikondylitis*

Bei der Behandlung von Tendinitis oder Tendosynovitis darf die Injektion von Corticosteroid-Suspensionen keinesfalls in die Sehne selbst erfolgen. Die Sehne kann nach Ausstrecken gut ertastet werden. Bei Epikondylitis wird die Suspension an den Ort der stärksten Empfindlichkeit infiltriert. Bei Ganglia von Sehnenscheiden wird die Suspension direkt in die Zyste injiziert.

Die üblichen Kautelen steriler Injektionstechnik sind selbstverständlich bei jeder Injektion zu beachten.

### **Zulassungsnummer**

38546 (Swissmedic).

**Packungen**

Depo-Medrol Lidocaine Durchstechflasche 40 mg (1 ml): 1 [B]

Depo-Medrol Lidocaine Durchstechflasche 40 mg (1 ml): 25 [B]

Depo-Medrol Lidocaine Durchstechflasche 80 mg (2 ml): 1 [B]

**Zulassungsinhaberin**

Pfizer AG, Zürich.

**Stand der Information**

Januar 2024.

LLD V021