

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)

Teil A

Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind

I.	unbesetzt	5
II.	unbesetzt	5
III.	Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht- kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie	5
IV.	Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose.....	7
V.	Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter	8
VI.	Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin- Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL).....	11
VII.	Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen	14
VIII.	Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom	16
IX.	Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes.....	18
X.	Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie).....	20
XI.	Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease.....	22

XII.	Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Polymyositis im Erwachsenenalter (Add-on- Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis im Erwachsenenalter (Add-on- Behandlung bei therapieresistentem Verlauf)	24
XIII.	5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom	26
XIV.	Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie	28
XV.	Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV	30
XVI.	Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis	32
XVII.	Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Myasthenia gravis.....	35
XVIII.	Amikacin bei Tuberkulose.....	37
XIX.	unbesetzt	39
XX.	Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose	40
XXI.	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege	42
XXII.	Lamotrigin bei zentralem neuropathischen Schmerz nach Schlaganfall (post-stroke pain).....	44
XXIII.	Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe von Pneumocystis- Pneumonien	46
XXIV.	Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis	48
XXV.	Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis	50
XXVI.	Rituximab beim Mantelzell-Lymphom	52

XXVII. Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis	55
XXVIII. Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)	58
XXIX. Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie).....	60

Teil B

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht
verordnungsfähig sind

I. unbesetzt	62
II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms	62
III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.....	62
IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau.....	62
V. Octreotid beim hepatozellulären Karzinom	62
VI. Amantadin bei der Multiplen Sklerose zur Behandlung der Fatigue	62
VII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen.....	62
VIII. Dapson in der Monotherapie zur Behandlung der Pneumocystis carinii	62
IX. Aldesleukin (auch als Adjuvans) bei HIV/AIDS	62
X. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei HIV/AIDS im Erwachsenenalter (auch als Adjuvans).....	62
XI. Doxorubicin bei Gliomrezidiv	62
XII. Etoposid bei (Weichteil-)Sarkomen des Erwachsenen in Kombination mit Carboplatin.....	62

XIII.	Liposomales Doxorubicin bei kutanen T-Zell-Lymphomen (nach Versagen von PUVA und INF α, Chlorambucil)	62
XIV.	Atovaquon + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis	62
XV.	Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen	62

Teil A

Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind

I. unbesetzt

II. unbesetzt

III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)
-Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel:
palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin
- Afatinib
- Alectinib -
- Erlotinib -
- Gefitinib -
- Osimertinib -
- Ceritinib -
- Crizotinib -
- Nintedanib -
- Atezolizumab -
- Bevacizumab -
- Necitumumab -
- Nivolumab -
- Ramucirumab -
- Pembrolizumab

d) Spezielle Patientengruppe:
Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder

Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

– Monotherapie

f) Dosierung:

bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 mg/ml x min (Area Under the Curve)

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:
Wiederholungen alle 3-4 Wochen

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Unverträglichkeit oder Progress

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Carboplatin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

axios Pharma GmbH, BB Farma s.r.l., Farmaceutica (Portugal) S. A., Hexal AG, Hikma Pharma GmbH, medac GmbH, onkovis GmbH, PGD Profusio Leipzig GesundHeits, GmbH Deutschland, PUREN Pharma GmbH & Co. KG, STADAPHARM GmbH, TEVA GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Carboplatin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4:
entfällt

IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose

1. Hinweise zur Anwendung von Dinatriumcromoglycat (DNCG) gemäß § 30 Abs. 1

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Systemische Mastozytose
- b) Behandlungsziel:
symptomatische Behandlung
- c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation symptomatische Behandlung der systemischen Mastozytose zugelassen:
entfällt
- d) Spezielle Patientengruppe:
entfällt
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten mit asymptomatischer systemischer Mastozytose
- f) Dosierung:
Erwachsene: 4 x 200 mg/Tag;
Kinder über 2 Jahre: 4 x 100 mg/Tag
- g) Behandlungsdauer:
entfällt
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Unverträglichkeit
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
entfällt
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre DNCG-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

ac Pharma Aktiengesellschaft
Aventis Pharma Deutschland GmbH (Sanofi-Aventis)
CT-Arzneimittel GmbH
Dr. August Wolff GmbH & Co. Arzneimittel
Jukunda Naturarzneimittel Dr. Ludwig Schmitt GmbH & Co. KG
Koehler Pharma GmbH
Paedia Arzneimittel
PARI GmbH Spezialisten f. effektive Inhalation
Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4:
entfällt

V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen. Weiterhin liegen keine Hinweise für die Wirksamkeit von Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe auch Anlage VI Teil B Nr. VII).
- b) Behandlungsziel:
klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken ($\geq 50\%$)
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Metoprololtartrat (Ph.Eur.)
Propanololhydrochlorid
Flunarizin
Topiramat
Dihydroergotamin(mesilat)
- d) Spezielle Patientengruppe:
Vor Beginn einer Therapie mit Valproinsäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Da Valproinsäure eine erhebliche teratogene Wirkung und ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen sowie autistischen Störungen bei Einnahme während einer Schwangerschaft hat, muss darüber umfassend aufgeklärt und die Aufklärung dokumentiert werden.
Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.
Hinweise:
Voraussetzung für die Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter ist eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und eine umfassende Beratung durch den behandelnden Arzt, darüber hinaus müssen die Frauen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen, Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist. Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.
Aufgrund des unter der Behandlung mit Antiepileptika beschriebenen Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten erfordert insbesondere die Behandlung von Patienten mit Depressionen ein sorgfältiges Monitoring.
Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
- Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.
 - Schwangere und stillende Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.
 - Frauen im gebärfähigen Alter, wenn keine effektive Methode der Kontrazeption vorgenommen wird.
 - Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.
- f) Dosierung:
Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag empfohlen, die ggf. wirkungsabhängig bis 1500 mg/Tag gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1500 mg sind nicht ausreichend untersucht.
- g) Behandlungsdauer:
Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.
Im Falle einer geplanten oder festgestellten Schwangerschaft ist die Behandlung abzubrechen.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
In den geprüften Studien wurde unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Valproinsäurehaltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
- ACA Müller ADAG Pharma AG
- betapharm Arzneimittel GmbH
- Dolorgiet GmbH & Co. KG
- IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH
- TAD Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Valproinsäurehaltigen Arzneimittel der Firmen 1 A Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, ALIUD PHARMA GmbH, Aristo Pharma GmbH, CC Pharma GmbH, Declimed GmbH, DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, HEUMANN PHARMA GmbH & Co. GENERICA KG, Hexal AG, kohlpharma GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Orifarm GmbH, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, STADApHarm GmbH, TEVA GmbH, Winthrop

Arzneimittel GmbH und Zentiva Pharma GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt

VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)

1. Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

b) Behandlungsziel:

palliative Therapie, Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation NHL (ohne supportive Therapie) zugelassen:

Vinca-Alkaloide: Vincristin, Vinblastin (2nd line)
Anthrazykline und Analoga: Adriamycin (nur zur Therapie hochmaligner NHL), Epirubicin, Mitoxantron
Podophyllotoxinderivate: Etoposid (nur intermediär und hochmaligne NHL)
Folsäure-Analoga: Methotrexat
Stickstoff-Lost-Analoga: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Trofosfamid, Ifosfamid
Pyrimidin-Analoga: Cytarabin
Nitrosoharnstoff: Bendamustin
Cytotoxische Antibiotika: Bleomycin (nur intermediär und hochmaligne NHL)
Glucocorticoide: Prednisolon, Prednison
Amidohydrolase: Asparaginase (nur bei pädiatrischen NHL)
Anti-CD20-Antikörper: Rituximab, Ibritumomab-Tiuxetan
Interferon: Interferon-alfa (nur follikuläres NHL)

d) Spezielle Patientengruppe:

Mit systemischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit krankheitsbedingten Symptomen und/oder dem Nachweis der fortschreitenden Lymphomerkrankung

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit multiplem Myelom oder Haarzelleukämie sollten nicht behandelt werden.

Es sind die in den Fachinformationen genannten Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. In der Literatur konnten keine Angaben gefunden werden, dass darüber hinaus bei Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL zusätzliche Einschränkungen bestehen.

f) Dosierung (z. B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.):

R-FCM-Regime (Forstpointner R. et al., 2004):

Fludarabin 25 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3

Cyclophosphamid 200 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3

Mitoxantron 8 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1*

Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche i.v. Tag 0*

Zykluswiederbeginn Tag 29

* Bei Kombination von Rituximab und zytostatischer Chemotherapie wurde bei CLL-Patienten während des ersten Zyklus häufig ein - teilweise auch klinisch kritisches - Tumorlysesyndrom beobachtet. Deshalb wird auch bei Patienten mit anderen Formen des niedrig malignen NHL, insbesondere wenn Patienten eine hohe Tumormasse aufweisen, empfohlen, beim ersten Zyklus Rituximab am Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie zu verabreichen, um ein kritisches Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann das Intervall zwischen Rituximab und zytostatischer Chemotherapie verkürzt werden und Rituximab an Tag 1 verabreicht werden. Beim R-FCM-Regime wird bei Patienten mit hoher Tumormasse empfohlen, beim ersten Zyklus kein Mitoxantron zu verabreichen, sondern Mitoxantron erst zu verabreichen, wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren.

Bei Anwendung von Fludarabin und den anderen genannten Medikamenten sind die in der jeweiligen Fachinformation enthaltenen Angaben zur Art der Applikation, Verdünnung, Dauer der Infusion, notwendigen Begleitmedikation, Sicherheitsmaßnahmen, Kontraindikationen usw. zu beachten.

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) wurden in einer Phase 3-Studie 4 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen als Rezidivtherapie verabreicht (Forstpointner R. et al., 2004). Bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer muss bei erneutem Lymphomprogress die Wiederholung der Behandlung mit Nutzen und Risiken der therapeutischen Alternativen abgewogen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden nicht mehr als 6, in wenigen Studien auch 8 Zyklen Fludarabin-haltiger Chemotherapie ununterbrochen in 4-wöchentlichen Abständen gegeben. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin, die durch Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen wie Cyclophosphamid oder Rituximab und durch den krankheitsimmanenten Immundefekt von Patienten mit NHL noch verstärkt wird, kann bei längerer ununterbrochener Gabe ein erhöhtes Risiko für vital bedrohliche Infektionen nicht ausgeschlossen werden.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei Progression der Lymphomerkkrankung, fehlendem Ansprechen oder inakzeptabler Toxizität soll Fludarabin abgesetzt werden.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Bei Kombination von Fludarabin mit anderen immunsuppressiven und/oder hämatotoxischen Substanzen, wie Cyclophosphamid, Mitoxantron oder Rituximab ist mit einer Zunahme der Hämatotoxizität und der Immunsuppression zu rechnen.

j) Weitere Besonderheiten:

Fludarabin-haltige Therapieschemata sollten ausschließlich von Ärzten / Ärztinnen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie angewandt werden.

Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin muss die frühzeitige Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga wird die Gabe von Cotrimoxazol empfohlen, auch wenn dies in Studien nicht als Standard angegeben bzw. sogar ausdrücklich nicht vorgesehen war. Die Entwicklung einer Hämolyse muss rechtzeitig erkannt und Fludarabin ggf. abgesetzt werden.

Bei Lymphomprogress unter Therapie mit Fludarabin wird der Wechsel zu einem anderen Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigem Therapieschema nicht empfohlen. So weit angegeben, wurden in den relevanten klinischen Studien zur Erprobung von Fludarabin Patienten, die bereits Fludarabin oder andere Purinanaloga erhalten hatten, ausgeschlossen. Wirksamkeit und Sicherheit eines weiteren Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigen Therapieschemas nach Resistenz auf Fludarabin können deshalb nicht bewertet werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Fludarabin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Actavis Nordic A/S und Actavis Group PTC ehf
Genzyme Europe B.V.
HEXAL AG
Neocorp AG
TEVA GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Fludarabin-haltigen Arzneimittel der Firmen Bendalis GmbH, CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, ESP Pharma Limited, Hospira Deutschland GmbH, Mylan S.A.S, Pharmachemie BV und S.C. Sidan-Pharma S.R.L., da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

In Bezug auf die Kombination von Fludarabin mit Rituximab hat die Firma Roche Registration Ltd. eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Rituximab-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, kohlpharma GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL:
entfällt

VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen

1. Hinweise zur Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
 - Ewing-Tumoren
 - Ewing-Sarkome des Knochens
 - extraossäre Ewing-Sarkome
 - maligne periphere/primitive neuroektodermale Tumoren (PNET).
 - b) Behandlungsziel:
Langzeitremission bzw. Heilung bei Erstlinientherapie von Patienten mit Ewing-Tumoren.
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Doxorubicinhydrochlorid
Cyclophosphamid
Vincristinsulfat
Ifosfamid
Dactinomycin.
 - d) Spezielle Patientengruppe:
unvorbehandelt, lokalisiertes Stadium
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
 - Patienten mit Kontraindikationen gegen zytostatische Chemotherapie wie schwerwiegende Organinsuffizienzen oder Begleiterkrankungen bzw. massiv reduzierter Allgemeinzustand
 - Patienten mit metastasiertem Ewing-Tumor
 - Patienten mit rezidiertem/refraktärem Ewing-Tumor
 - f) Dosierung:
empfohlenes Behandlungsprotokoll
Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing-Tumor:
VAC(A) – IE
Auf der Basis der Daten der INT-0091-Studie (Grier et al., 2003):
Alternierende Therapiezyklen mit
VAC(A)
Vincristin 2 mg/m² Körperoberfläche (Maximaldosis/Zyklus 2 mg) Tag 1
Doxorubicin (Adriamycin) 75 mg/m² Körperoberfläche Tag 1
Cyclophosphamid 1200 mg/m² Körperoberfläche Tag 1 (+ Mesna)
(Actinomycin D 1,25 mg/m² Körperoberfläche Tag 1 ersetzt Doxorubicin nach Erreichen einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche) und
IE
Ifosfamid 1800 mg/m² Körperoberfläche Tag 1-5 (+ Mesna)
Etoposid 100 mg/m² Körperoberfläche i.v. Tag 1-5
abwechselnd alle 3 Wochen.
 - g) Behandlungsdauer:
 - Primär-/Induktionstherapie:
siehe Protokolle INT-0091, EICESS-92, Euro-EWING-99, AEWS0031:
Die Gesamtdauer der Therapie erstreckt sich in der Regel über 8-12 Monate. Eine Induktionstherapie beinhaltet meist 3-6 Therapiezyklen und wird im Fall lokalisierter Tumoren gefolgt von Operation und/oder Strahlentherapie.

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn vital bedrohliche Nebenwirkungen auftreten, die auch bei optimaler supportiver Therapie, Intervallverlängerung und/oder Dosisreduktion nicht beherrschbar erscheinen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Tumor unter Chemotherapie progredient ist oder nach 2 bis 3 Zyklen kein Ansprechen erkennbar ist.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Bei der Behandlung von Ewing-Tumoren mit Kombinationschemotherapien unter Einschluss u.a. von Etoposid können Zweittumoren auftreten. Das Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien (t-MDS, akute Leukämien, Lymphome) beträgt ca. 1% innerhalb von 5 Jahren. Das Risiko sekundärer Neoplasien unter Einschluss von Etoposid war in den publizierten Studien nicht signifikant gegenüber Therapieprotokollen ohne Etoposid erhöht, sofern konventionelle Dosierungen ohne Hochdosischemotherapie angewendet wurden.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Etoposid-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

BERAGENA Arzneimittel GmbH
 cell Pharm GmbH
 HEXAL AG
 HIKMA Farmaceutica (Portugal), S.A.
 medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
 Neocorp AG
 Pharmachemie BV
 TEVA GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Etoposid-haltigen Arzneimittel der Firmen A.C.A Müller ADAG Pharma AG, Baxter Oncology GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Cancernova GmbH onkologische Arzneimittel, CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, Hospira Deutschland GmbH, kohlpharma GmbH, MPA Pharma GmbH, Oncotrade GmbH & Co. KG, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Pharma Westen GmbH und Sandoz Pharmaceuticals GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

- 2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL:
entfällt

VIII. Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom

1. Hinweise zur Anwendung von Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
palliative Therapie des disseminierten oder lokoregionär fortgeschrittenen/
inoperablen Merkelzellkarzinoms
- b) Behandlungsziel:
Erreichen einer Remission, Verlängerung der Remissionsdauer im Falle eines
Ansprechens auf die Therapie
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
keine
- d) Spezielle Patientengruppe:
Für Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Tumor kommen nur Patienten in
Betracht, bei denen die lokalen Behandlungsmöglichkeiten mit Operation
und/oder Radiatio ausgeschöpft oder nicht möglich sind. Chemotherapie kann
unter dieser Voraussetzung bei lokalisierter Erkrankung oder bei metastasierter
Erkrankung sowohl in der Erstlinie als auch in einer späteren Therapielinie
eingesetzt werden. Keine Altersbegrenzung.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten mit Kontraindikationen für anthrazyklinhaltige Chemotherapie,
insbesondere echokardiographisch mittel- oder hochgradig eingeschränkte
Myokardfunktion, sollten kein Doxorubicin erhalten (siehe Fachinformation zu
Doxorubicin). Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht belegt,
weder nach Operation noch nach Bestrahlung, sodass diese Patienten nicht mit
Doxorubicin behandelt werden sollten. Auch eine Kombination von Doxorubicin
mit Radiatio im Sinne einer Radiochemotherapie wird außerhalb klinischer
Studien nicht empfohlen, da Nutzen und Risiken nicht bewertet werden können.
- f) Dosierung:
Empfohlen wird die Kombination von Doxorubicin mit Cyclophosphamid und
Vincristin (CAV-Schema):
Cyclophosphamid 1000 mg/m² Körperoberfläche Tag 1
Doxorubicin (Adriamycin) 45 - 50 mg/m² Körperoberfläche Tag 1
Vincristin 1,4 mg/m² Körperoberfläche (maximale Dosis 2 mg) Tag 1
Wiederholung Tag 22.
- g) Behandlungsdauer:
Zur Anzahl der Therapiezyklen bzw. Dauer der Behandlung bei Patienten mit
Merkelzellkarzinom existieren keine publizierten Daten. In Analogie zur
Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird empfohlen bei Patienten,
die auf die Behandlung ansprechen, 6 Zyklen CAV zu verabreichen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
 - Bei fehlendem Ansprechen nach 2 Kursen CAV oder bei Progression des
Tumors unter Chemotherapie.
 - Bei trotz optimaler supportiver Therapie, Verlängerung der
Applikationsintervalle und/oder Dosisreduktion nicht ausreichend
beherrschbaren, klinisch kritischen Nebenwirkungen.

- Bei Erreichen einer Doxorubicin-Gesamtdosis von 550 mg/m² Körperoberfläche und/oder echokardiographisch dokumentierter, klinisch relevanter Verschlechterung der linksventrikulären Funktion (siehe oben).

- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Nein.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Doxorubicin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Actavis Group PTC ehf
cell Pharm GmbH
EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
HEXAL AG
HIKMA Farmaceutica (Portugal), S.A.
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Medicopharm AG
Neocorp AG
Pharmachemie BV
TEVA GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Doxorubicin-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, axios Pharma GmbH, A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, CC-Pharma GmbH, Cephalon GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, ESP Pharma Limited, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, HAEMATO PHARM AG, INOPHA GmbH, kohlpharma GmbH, KOHNE PHARMA GmbH, Macarthys Laboratories Ltd t/a Martindale Pharmaceuticals Limited, Maxi Pharma GmbH, MTK-PHARMA-Vertriebs-GmbH, MZG-PHARMA Vertriebs-GmbH, Oncotrade GmbH & Co. KG, Pharmacia GmbH, PharmaCept GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Pharma Westen GmbH, SANDOZ Pharmaceuticals GmbH und Schering-Plough Europe, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

- 2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt

IX. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes

1. Hinweise zur Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Prophylaxe des episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzes von Erwachsenen ab 18 Jahren
- b) Behandlungsziel:
klinisch relevante Reduzierung (d. h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Lithiumacetat und Lithiumcarbonat
- d) Spezielle Patientengruppe:
Erwachsene mit Clusterkopfschmerz unabhängig von der Verlaufsform. Frauen im gebärfähigen Alter müssen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Verapamil eine effektive Methode der Kontrazeption durchgeführt werden sollte. Es wird verwiesen auf Punkt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit der Fachinformation: „Wegen der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim Säugling sollte Verapamil während der Stillzeit nur dann verwendet werden, wenn dies für das Wohlergehen der Mutter unbedingt notwendig ist“.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Gegenanzeigen und Wechselwirkungen entsprechen denen der Fachinformation. Dazu gehören Reizleitungsstörungen, Vorhofflimmern/-flattern, manifeste Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt sowie Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, Patienten mit chronisch paroxysmaler Hemikranie und Patienten mit Medikamentenfehlgebrauch.
- f) Dosierung:
Es wird eine orale Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 360 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht.
Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.
- g) Behandlungsdauer:
Die therapeutische Wirksamkeit kann frühestens nach einer Behandlungsdauer von einer Woche beurteilt werden. In der Regel wird die Dauer der Therapie beim episodischen Clusterkopfschmerz ca. 6 Wochen betragen, beim chronischen Clusterkopfschmerz ist eine Dauertherapie erforderlich. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50 %igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Es wird darauf hingewiesen, dass sich aufgrund der zumeist eingesetzten höheren Dosierungen häufiger als bei anderen Patientengruppen EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen zeigen, weshalb regelmäßige EKG-Kontrollen während der Prophylaxe mit Verapamil indiziert sind. In den bewerteten Studien wurde über keine Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen, die über die Fachinformation hinausgehen, berichtet.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Verapamil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

1 A Pharma GmbH, Abbot GmbH & Co. KG, Aliud Pharma GmbH & Co. KG, Basics GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generika KG, Hexal AG, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, STADapharm GmbH, Wörwag Pharma GmbH & Co. KG.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Verapamil-haltigen Arzneimittel der Firmen AbZ-Pharma GmbH, acis Arzneimittel GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, AWD pharma GmbH & Co. KG, betapharm Arzneimittel GmbH, CT Arzneimittel GmbH, Dexcel Pharma GmbH, DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co. KGaA, Henning Arzneimittel GmbH & Co. KG, Mylan dura GmbH, QUISISANA PHARMA Deutschland GmbH, ratiopharm GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, TAD Pharma GmbH, Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
Während der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes mit Verapamil sind regelmäßige EKG-Kontrollen durchzuführen und zu dokumentieren.

X. Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)

1. Hinweise zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp

b) Behandlungsziel:

Verbesserung der Kommunikationsfähigkeit durch lokale Schwächung der dystonen Muskulatur des Larynx

Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik (Dysphonie, Dyspnoe)

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

keine

d) Spezielle Patientengruppe:

Geeignet für die Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A sind Patienten mit spasmodischen Dysphonien, bei denen keine Unverträglichkeit gegen Botulinumtoxin A vorliegt. Die Wirksamkeit ist für die spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp belegt.

Vor einer Therapie ist eine interdisziplinäre Abklärung der Diagnose unter Beteiligung von Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, Neurologen, Psychiatern und Internisten erforderlich.

Chirurgische Vorbehandlungen stellen hierbei kein Ausschlusskriterium dar.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Als Einschränkungen wären zentrale neurodegenerative Erkrankungen sowie neuromuskuläre Grunderkrankungen zu nennen, die als Ursache der Dysphonie oder zusätzlich zur Dysphonie bestehen sowie Dysphagien mit Aspirationsneigung, weil sich diese durch die Toxinbehandlung verschlimmern könnten.

Wenn Infektionen am Injektionsort vorliegen oder die Patienten an einem Engwinkelglaukom leiden, sollten keine Injektionen erfolgen.

Eine gleichzeitige antibiotische Therapie mit Aminoglykosiden und auch die Einnahme anticholinergischer Medikamente (Muskelrelaxantien, Atropin) ist aufgrund möglicher Wirkverstärkungen des Clostridium botulinum Toxin Typ A zu vermeiden. Des Weiteren sollten bei den Patienten keine verstärkten Blutungsneigungen bestehen, z. B. auch aufgrund der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon, Valproinsäure).

Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein.

Schwangere und Stillende sollten aufgrund der unzureichenden Kenntnislage von einer Therapie ausgeschlossen werden. Dies begründet sich aus der möglichen Toxinwirkung auf das Ungeborene bzw. Neugeborene sowie auf muskuläre Organe der Behandelten, die während der Geburt aktiv sind. Hierzu gehört auch der Larynx bei der Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Aufgrund der Altersstrukturen dieser beiden Gruppen (Schwangere bzw.

Stillende und Patientinnen mit spasmodischer Dysphonie) sind Überschneidungen selten.

f) Dosierung:

2,5 ME OnabotulinumtoxinA (Botox®) pro injizierten Kehlkopfmuskel bis zu einer Höchstdosis von 10 ME mit Wiederholungsbehandlungen alle 3 bis 6 Monate als Monotherapie [Dressler 2010]. Die wirksame Dosis für AbobotulinumtoxinA (Dysport®) wird mit 3 – 3,75 ME angegeben [Whurr 1993]. Die umfangreichste Erfahrung liegt mit den Techniken zur endoskopischen Injektion vor, eine transcutane Injektion ist ebenfalls wirksam.

g) Behandlungsdauer:

Nicht begrenzt. Auch nach langjährigen, fortlaufenden Behandlungen wurden weder Wirkungsverluste beschrieben, die zu stetig steigenden Toxindosierungen führten, noch Zunahmen oder Neuauftreten von Nebenwirkungen, die durch die Dauerbehandlung entstanden und einen Behandlungsabbruch erforderten [Novakovic 2011, Blitzer 2010, Boutsen 2002].

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei fehlendem Erfolg, bei Nebenwirkungen wie Dysphagien mit Aspirationsneigung. In beiden Fällen kann zunächst mit einer reduzierten angepassten Dosis reagiert werden.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Eine vorübergehende initiale Heiserkeit kommt vor, ist aber Teil des beabsichtigten Wirkungsprofils.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Allergan Pharmaceuticals Ireland, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, IPSEN PHARMA GmbH und VERON PHARMA Vertriebs GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, AxiCorp Pharma GmbH, A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, BERAGENA Arzneimittel GmbH, CC Pharma GmbH, HAEMATO PHARMA AG, Kohlpharma GmbH, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt

XI. Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease

1. Hinweise zur Anwendung von Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Irinotecan in Kombination mit einem Platinpräparat bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease

b) Behandlungsziel:

palliative Therapie zur Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Epirubicin, Doxorubicin, Etoposid, Carboplatin, Cisplatin, Vincristin, Ifosfamid, Lomustin, Cyclophosphamid, Topotecan

d) Spezielle Patientengruppe:

Die Kombination von Irinotecan mit einem Platinpräparat kann eingesetzt werden bei Patienten, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten, die in der Fachinformation von Irinotecan genannte Kontraindikationen aufweisen.

f) Dosierung:

Irinotecan sollte bei dreiwöchigem Zyklusintervall in einer Dosierung von 65 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 und 8 in der Regel in Kombination mit Cisplatin 60 - 80 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 appliziert werden.

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Es sollten maximal 6 Behandlungszyklen verabreicht werden.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung sollte bei Tumorprogress oder vital bedrohlicher Toxizität abgebrochen werden. Die am häufigsten beschriebene, vital bedrohliche Toxizität von Irinotecan ist Diarrhoe mit Exsikkose (siehe Fachinformation).

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Die Kombination von Strahlentherapie mit Irinotecan wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Rektum- und Bronchialkarzinom erprobt. In einigen Studien wurde eine Zunahme der Toxizität, insbesondere der Hämatotoxizität und der gastrointestinalen Toxizität bei Kombination von Irinotecan-haltigen Protokollen und Strahlentherapie beschrieben.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Irinotecan-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

acadicpharm GmbH, Accord Healthcare GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, APOCARE PHARMA GmbH, axios Pharma GmbH, cell pharm GmbH, EBEWE Pharma Ges. m.b.H. Nfg. KG, EMRAmed Arzneimittel GmbH, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Hexal AG, HIKMA Pharma GmbH, Lapharm GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, NeoCorp GmbH, onkovis GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH und Teva GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Irinotecan-haltigen Arzneimittel der Firmen AWD.pharma GmbH & Co. KG, Bendalis GmbH, Cancernova GmbH onkologische Arzneimittel, CC Pharma GmbH, Dispersus Ltd., EVEpacks B.V., Fresenius Kabi Oncology Plc, HAEMATO PHARM AG, hameln pharma plus gmbh, hameln rds GmbH, Hospira Deutschland GmbH, IBIGEN S.r.l., kohlpharma GmbH, Medicopharm AG, Mylan dura GmbH, Oncotrade GmbH & Co. KG, Pfizer Pharma GmbH, Pharma-Data Ltd., ratiopharm GmbH, STD Chemicals Limited, VIANEX S.A., Vipharma GmbH, Vipharma S. A. und ZYO Pharma Trade GmbH & Co., da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß
§ 30 Abs. 4 AM-RL:
keine

- XII. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Polymyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf)
1. Hinweise zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IVIG) bei Polymyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
 - Polymyositis: Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf (siehe Spezielle Patientengruppe)
 - Dermatomyositis: Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf (siehe Spezielle Patientengruppe)
 - b) Behandlungsziel:

Verbesserung der myogenen Paresen der quergestreiften Muskeln (Muskelkraft, gemessen z. B. mit der „Medical Research Council“ Skala), zusätzlich bei Dermatomyositis Verbesserung der Hautveränderungen (Fotodokumentation)
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
 - Polymyositis: Prednisolon und Prednison, Azathioprin
 - Dermatomyositis: Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison, Dexamethason, Azathioprin, Triamcinolon
 - d) Spezielle Patientengruppe:

Erwachsene Patienten mit gesicherter Diagnose einer Polymyositis oder Dermatomyositis (Leitlinien der DGN 2008), die unter der zugelassenen Therapie eine Therapieresistenz zeigen.

Therapieresistenz liegt in der Initialphase vor, wenn Kortikoide in Monotherapie z. B. bei einem foudroyanten Verlauf, nicht wirksam sind, d. h. in Aktivitäten des alltäglichen Lebens, in der Langzeittherapie in der Kombination mit Azathioprin eine Absenkung der Kortikoiddosis unter die Cushing-Schwelle nicht gelingt oder wenn 6 Monate nach Eindosierung von Azathioprin zu einer laufenden Steroidtherapie eine klinische Besserung ausbleibt.

Bei erwachsenen Patienten mit lebensbedrohlicher Dermatomyositis, z. B. Atemlähmung oder schwerwiegende Schluckstörung, kann IVIG als Kombinationspartner erwogen werden.
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.
 - f) Dosierung:

IVIG 1 g/kg Körpergewicht zweimal pro Monat (0,4 g/kg Körpergewicht pro Tag für 5 Tage)
 - g) Behandlungsdauer:
 - bei Respondern mindestens 6 Monate (siehe DALAKAS et al. 1993, CHERIN et al. 2002), nach Wirkung auch länger
 - bei Nonrespondern nach 3 Monaten Abbruch, Kriterien für Therapieresponse bei Polymyositis und Dermatomyositis: klinisch relevante Besserung der

Muskelkraft, Abnahme der Creatin-Kinase-Werte im Verlauf, bei Dermatomyositis zusätzlich dazu Verbesserung der Hautveränderungen

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
 - siehe Fachinformation
 - bei Nonrespondern nach 3 Zyklen (3 Monaten).
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
keine
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre IVIG-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Baxter Deutschland GmbH, Biotest Pharma GmbH, CSL Behring GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, Grifols Deutschland GmbH; Kedrion S.p.A., MPA Pharma GmbH und Octapharm GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die IVIG-haltigen Arzneimittel der Firmen A.S. Unicare Pharma-Vertriebs GmbH, CC-Pharma GmbH, EURIM-Pharm Arzneimittel GmbH und Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

- 2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt.

XIII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom

1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für nicht vorbehandelte Patienten mit Analkarzinom, bei denen die potenziell kurative operative Behandlung zum Verlust des natürlichen Darmausgangs führen würde.

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für Patienten mit Rezidiv eines Analkarzinoms nach operativer Behandlung.

b) Behandlungsziel:

Vermeidung der abdominoperinealen Rektumresektion und der dadurch notwendigen Anlage eines Kolostomas; damit Verbesserung der Lebensqualität durch Erhalt des natürlichen Darmausgangs. Im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie: Verbesserung der lokalen Kontrollrate und Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens.

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Keine.

d) Spezielle Patientengruppe:

Erstlinien-Therapie von Patienten mit Analkanalkarzinom, bei denen die Indikation zur Radiotherapie gestellt wurde. Für Patienten mit einem Allgemeinzustand ECOG > 1 oder der Histologie eines Adenokarzinoms fehlen Daten klinischer Studien zur Bewertung der Radiochemotherapie.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Kontraindikationen, wie in den Fachinformationen der beiden Medikamente angegeben.

f) Dosierung:

Nach dem RTOG/ECOG-Protokoll (Flam et al., 1996):

5-Fluorouracil 1000 mg/m² als Infusion über 24 Stunden Tage 1 bis 4 und Tage 29 bis 32, maximale Tagesdosis absolut 2 000 mg.

Mitomycin 10 mg/m² Tage 1 und 29 als Bolus i.v., maximale Dosis absolut 20 mg.

Die Chemotherapie wird an den Tagen 1 bis 4 und an den Tagen 29 bis 32 (1. und 5. Woche) der Strahlentherapie verabreicht.

Gesamtdosis der Bestrahlung 45 Gy, 1,8 Gy täglich über 5 Wochen, Boost 5,4-9 Gy abhängig von Tumorgröße, Nodalstatus und Remission (Details siehe Originalpublikation von Flam, 1996).

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Siehe oben.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei einzelnen Patienten kann es zu einer schweren chemotherapie-induzierten Mukositis kommen. Wenn diese sich in seltenen Fällen schon während der ersten 4-

tägigen Chemotherapiephase mit Schmerzen in der Mundschleimhaut manifestiert, kann erwogen werden, bei Fortführung der Bestrahlung auf die Gabe des zweiten Zyklus Chemotherapie zu verzichten oder die 5-FU-Dosis zu reduzieren.

Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (insbesondere schweren Infektionen, pulmonale Toxizität, Nephrotoxizität etc.) sollte auf den 2. Zyklus Chemotherapie verzichtet werden. Wenn möglich sollte die Strahlenbehandlung fortgeführt werden.

Abbruch der Chemotherapie mit 5-FU bei pektanginösen Beschwerden oder anderen ischämisch-vaskulären Ereignissen (z. B. Apoplex).

Mitomycin-Dosisreduktion im Zyklus 2 nach Grad-3/4-Hämatotoxizität nach Zyklus 1, bei höhergradiger Hämatotoxizität ggf. auch Unterbrechung der Radiochemotherapie für 1 Woche.

- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Besonders zu beachten sind synergistische Toxizitäten durch parallele Anwendung von Strahlentherapie und zytostatischer Chemotherapie, insbesondere Schleimhaut-Toxizität im Bestrahlungsfeld.

Bei Patienten mit Analkarzinom auf der Basis einer Immunsuppression oder einer Immundefizienz muss die Indikationsstellung zur Chemotherapie besonders kritisch gestellt werden und die Überwachung unter laufender Therapie besonders sorgfältig sein, z. B. frühzeitige Diagnose von Infektionen.

- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 5-Fluorouracil- und/oder Mitomycin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

APOGEPHA Arzneimittel GmbH, axios Pharma GmbH, BHARDWAJ PHARMA GmbH, biosyn Arzneimittel GmbH, cell pharm GmbH, EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Hexal AG, Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A., Lapharm GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, MPA Pharma GmbH, Neocorp AG und Teva GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 5-Fluorouracil- und Mitomycin -haltigen Arzneimittel der Firmen Bendalis GmbH, BERAGENA Arzneimittel GmbH, CC-Pharma GmbH, Hospira Deutschland GmbH, KOHNE PHARMA GmbH, Onkopharm Arzneimittel GmbH, OTP Oncotrade Parenteralia GmbH, PGD Profusio Leipzig Gesundheits GmbH und Speciality European Pharma Limited, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß
§ 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt.

XIV. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

1. Hinweise zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Patienten/innen mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), definiert nach der FAB-Klassifikation mit einer Monozytose $> 1.000/\mu\text{l}$ im Blut und einem Blastenanteil im Knochenmark $< 30\%$, bei denen eine Indikation für eine zytostatische Therapie besteht (siehe „Spezielle Patientengruppe“) oder bei Patienten mit CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML, Blastenanteil im Knochenmark $\geq 30\%$), die eine Kontraindikation für eine aggressive Induktionschemotherapie mit einem konventionellen AML-Protokoll aufweisen.

b) Behandlungsziel:

Palliative Therapie zur Überlebenszeitverlängerung

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Für eine Untergruppe der CMML-Patienten/innen ist 5-Azacitidine zugelassen: Patienten, die nicht für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation geeignet sind und eine CMML mit $10 - 29\%$ Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung aufweisen.

d) Spezielle Patientengruppe:

CMML-Patienten/innen, bei denen eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht.

Eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht in der Regel, wenn zwei der folgenden Merkmale vorliegen:

- Leukozyten $> 16.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin $< 10\text{ g/dl}$, Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$, Blasten im Knochenmark $> 5\%$, Splenomegalie $> 5\text{ cm}$ unterhalb Rippenbogen

und / oder wenn eines der folgenden Merkmale vorliegt:

- zytologisch oder histologisch nachgewiesene Beteiligung anderer Organe als Milz, Leber und Lymphknoten, histologisch gesicherte Hautbeteiligung, zytologisch gesicherter Befall bei Pleura- / Perikarderguss oder Aszites.

Diese Merkmale sichern, dass keine Niedrigrisikopatienten therapiert werden. Nach heutigem Kenntnisstand sind zudem erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert und ungünstiger Karyotyp als weitere Risikomerkmale zu nennen.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Leukozyten $< 5.000/\mu\text{l}$, sofern keine zytologisch oder histologisch nachgewiesene therapiebedürftige Organbeteiligung vorliegt (siehe „Spezielle Patientengruppe“).

f) Dosierung:

Initiale Dosis: $2 \times 500\text{ mg}$ Hydroxycarbamid per os täglich.

Bei viszeraler Beteiligung, drohendem oder bereits erfolgten AML-Übergang: initiale Dosis $2 \times 1.000\text{ mg}$ Hydroxycarbamid per os täglich.

Die weitere Dosierung soll dem Leukozytenverlauf angepasst werden. Es sollen Leukozytenwerte zwischen $5.000/\mu\text{l}$ und $10.000/\mu\text{l}$ angestrebt werden. In den

Dosierungsempfehlungen der Phase 3-Studie von Wattel et al. (1996) wurde als maximale Tagesdosis 2 x 2 g angegeben.

Bei ausgeprägter Granulo- und/oder Thrombozytopenie sind engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich und rechtzeitig eine Dosisreduktion von Hydroxycarbamid bzw. supportive Maßnahmen wie Antibiotikaprophylaxe und/oder Thrombozytentransfusionen in Erwägung zu ziehen.

g) Behandlungsdauer:

Es handelt sich um eine orale Dauertherapie, die so lange fortgeführt wird, wie die CMML ausreichend kontrolliert werden kann.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Hydroxycarbamidtherapie soll abgebrochen werden, wenn auch bei der maximal tolerablen Dosis eine ausreichende Kontrolle der Leukozytose oder der Organinfiltration nicht (mehr) erreicht werden kann.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Insbesondere bei ausgeprägter Leukozytose muss mit der Entwicklung eines Tumorlysesyndroms gerechnet werden. Deshalb sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, eine ausreichende Diurese ist zu gewährleisten und ggf. die Gabe von Allopurinol in Betracht zu ziehen.

Häufige Nebenwirkungen sind Granulozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Hautreaktionen.

Die Fachinformation ist unbedingt zu beachten.

j) Weitere Besonderheiten

Die Behandlung soll von einem Facharzt/ einer Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Hydroxycarbamid-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

1 A Pharma GmbH, axicorp Pharma GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Hexal AG und medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Hydroxycarbamid-haltigen Arzneimittel der Firmen A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, Addmedica, ADL Pharma GmbH, BERAGENA Arzneimittel GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, CC-Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:

entfällt

XV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV

1. Hinweise zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Imiquimod zur Behandlung hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Therapie.

b) Behandlungsziel:

Rückbildung oder „Downgrading“ der AIN

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Es sind im Geltungsbereich des AMG keine Arzneimittel zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zugelassen.

d) Spezielle Patientengruppe:

Nachweis einer HIV-Infektion bei den Patienten, unabhängig vom Virusload und der aktuellen CD4-Zellzahl. Keine Einschränkungen hinsichtlich der beteiligten HPV-8 Typen oder opportunistischer Infektionen.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Imiquimod.

f) Dosierung:

½ Sachet Imiquimod-Creme 5% topisch 3x pro Woche; bei starken lokalen Reizungen Aussetzen für mehrere Tage bis zum Abklingen der Reizung.

g) Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer mind. 16 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Fortführung für weitere 16 Wochen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist nach 32 Wochen Therapie zu beenden, wenn kein Therapieerfolg beobachtet wird.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Sind nicht bekannt.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Imiquimod-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind: axicorp Pharma GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, MEDA Pharma GmbH & Co. KG und Pharma Gerke GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Imiquimod-haltigen Arzneimittel der Firmen BERAGENA Arzneimittel GmbH, CC-Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, Laboratoires 3M, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß
§ 30 Absatz 4 AM-RL:
entfällt

XVI. Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis

1. Hinweise zur Anwendung von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL:

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit.

b) Behandlungsziel:

Aufrechterhaltung oder Besserung der Remission

c) Welche Wirkstoffe sind zugelassen:

Pyridostigminbromid, Neostigminmetilsulfat, Distigminbromid

Prednisolon, Prednison

Azathioprin

d) Spezielle Patientengruppe:

Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis und der klinischen Notwendigkeit zu einer lang anhaltenden Immunsuppression, bei denen sich Azathioprin als unverträglich erwiesen hat oder bei denen sich Azathioprin bei einer ausreichend dosierten Therapie als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat (Therapieresistenz) oder eine Absenkung der begleitenden Kortikoid-Dosis unter die Cushingschwelle nicht erreichbar war.

Vor Beginn einer Therapie mit Mycophenolat Mofetil muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Es hat sich gezeigt, dass ein signifikantes Risiko für Schädigungen von Ungeborenen und für Fehlgeburten besteht.

Mycophenolat Mofetil darf bei Frauen mit Myasthenia gravis im gebärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Fachinformation).

Männer (einschließlich vasktomierter Männer) sollten unbedingt während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen.

Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat Mofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:

Patienten, auf die die unter d) genannten Kriterien nicht zutreffen. Es gibt keine Hinweise, dass Mycophenolat Mofetil in der myasthenen Krise wirksam ist. In der frühen Phase der Immunsuppression (induction remission) zeigt Mycophenolat Mofetil in Kombination mit Kortikoiden keinen Zusatznutzen im Vergleich zur Monotherapie mit Kortikoiden. Für eine Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil als Monotherapie zur primären Immunsuppression bei Myasthenia gravis liegt bislang keine ausreichende Evidenz vor.

f) Dosierung:

In der Literatur gibt es keine einheitlichen Empfehlungen zur Dosierung von Mycophenolat bei Myasthenia gravis. Die Therapie muss fallindividuell nach klinischem Verlauf angepasst erfolgen. Zumeist wurde Mycophenolat Mofetil bei

generalisierter Myasthenia gravis in einer Tagesdosis von 0,5-3 g eingesetzt; empfohlen wird für die Langzeittherapie eine Dosis zwischen 0,5-2,5 g. Nach stabilem mehrjährigem Verlauf sollte bei einem Reduktionsversuch die Mycophenolat Mofetil-Dosis alle 12 Monate um 500 mg/Tag abgesenkt werden.

g) Behandlungsdauer:

Die Therapiedauer richtet sich nach dem individuellen Krankheitsverlauf und der Verträglichkeit von Mycophenolat Mofetil. Ein Wirkungseintritt ist nach einer Behandlungszeit von 12 Monaten zu erwarten. Im Krankheitsverlauf bei Myasthenia gravis muss regelmäßig klinisch überprüft werden, inwieweit die Notwendigkeit zu einer Immunsuppression fortbesteht bzw. die angewandte Dosierung weiterhin erforderlich ist oder reduziert werden kann.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Therapie muss gemäß den Vorgaben der Fachinformation überwacht werden. Bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen (siehe Fachinformation) ist gegebenenfalls der sofortige Therapieabbruch erforderlich.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Es gibt keinen Anhalt dafür, dass es beim Einsatz von Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen kommt, die über das in der Fachinformation beschriebene Maß hinausgehen. Zudem wird empfohlen, Mycophenolat Mofetil nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Behandlung mit diesen Präparaten nicht untersucht worden ist (siehe Fachinformation Mycophenolat Mofetil) und pharmakologisch nicht sinnvoll erscheint.

Da bei der Behandlung von Myasthenia gravis von Einzelfällen mit Toxoplasmose-Enzephalitis, CMV-Enteritis und EBV-Enzephalitis berichtet wurde, ist im Einzelfall eine serologische Abklärung zu erwägen.

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Die Therapie einer Myasthenia gravis mit Mycophenolat Mofetil darf ausschließlich durch eine/einen im Krankheitsbild erfahrene(n) Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde oder Fachärztin/Facharzt für Neurologie oder Nervenärztin/Nervenarzt erfolgen.

Ein entsprechendes behördlich genehmigtes Schulungsmaterial („MYCOPHENOLAT-HALTIGE ARZNEIMITTEL LEITFADEN FÜR ANGEHÖRIGE DER GESUNDHEITSBERUFE“) stellen alle Hersteller mycophenolat-haltiger Arzneimittel zur Verfügung.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Mycophenolat Mofetil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

AxiCorp Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, MTK-PHARMA-Vertriebs-GmbH, Oripharm GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Roche Registration Ltd und Teva Pharma B.V.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Mycophenolat Mofetil-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL: entfällt.

XVII. Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei Myasthenia gravis

1. Hinweise zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei Myasthenia gravis gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Myasthene Krise/schwere Exazerbationen.
 - b) Behandlungsziel:
Vermeidung oder Verkürzung einer Intensivbehandlung, Verbesserung im Myasthenie-Muskel-Score, einschließlich der Atem- und Schluckfunktion.
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zur Behandlung der Myasthenia gravis zugelassen:
Prednisolon und Prednison
Azathioprin
Pyridostigminbromid
Neostigminmetilsulfat
Distigminbromid
 - d) Spezielle Patientengruppe:
Patienten mit einer Myasthenia gravis, die eine myasthene Krise oder eine schwere Exazerbation entwickeln, auch unter einer laufenden immunsuppressiven Langzeittherapie.
 - e) Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen:
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Dies gilt insbesondere für Patienten mit äußerst selten vorkommendem selektiven IgA-Mangel, wenn der Patient anti-IgA-Antikörper hat.
 - f) Dosierung:
Standarddosierung: 0,4 g/kg Körpergewicht an fünf aufeinander folgenden Tagen alternativ 1 g/kg Körpergewicht über zwei Tage.
 - g) Behandlungsdauer:
Bei primärer Wirkungslosigkeit ist ein positiver Effekt bei Wiederholungstherapie nicht ausreichend belegt.
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Bei beobachteter Wirkungslosigkeit nach 14 Tagen.
 - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Indikationen hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
 - j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Immunglobulin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

axicorp Pharma GmbH, Baxter Deutschland GmbH, Biotest AG, CSL Behring GmbH, Grifols Deutschland GmbH, KEDRION S.p.A. und Octapharma GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Immunglobulin-haltigen Arzneimittel der Firmen CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, HAEMATO PHARM GmbH, kohlpharma GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL: entfällt.

XVIII. Amikacin bei Tuberkulose

1. Hinweise zur Anwendung von Amikacin bei Tuberkulose gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Es kann als erwiesen gelten, dass Amikacin antituberkulöse Wirkung in vitro und in vivo hat. Wie für alle anderen Tuberkulosemittel gilt, dass diese Wirkung nur im Rahmen von Kombinationstherapien klinisch erfolgreich sein kann.
 - b) Behandlungsziel:

Therapie/Heilung von Patienten mit einer Tuberkuloseerkrankung, die gegen eine zugelassene antituberkulöse Therapie resistent ist. Wie für alle anderen Tuberkulosemittel gilt, dass diese Wirkung nur im Rahmen von Kombinationstherapien klinisch erfolgreich sein kann.
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

4-Aminosalicylsäure (PAS),
Betamethason,
Dexamethason,
Ethambutol,
Ethambutol + Isoniazid,
Isoniazid,
Isoniazid + Pyrazinamid,
Isoniazid + Vitamin B6,
Prednison,
Protionamid,
Pyrazinamid,
Rifabutin,
Rifampicin,
Rifampicin + Isoniazid,
Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamid,
Streptomycin,
Terizidon
 - d) Spezielle Patientengruppe:

Es dürfen nur Patienten behandelt werden, bei denen eine Tuberkuloseerkrankung vorliegt, und bei denen

 - aufgrund des Resistenzmusters der Tuberkelbakterien oder
 - aufgrund der Anamnese, die auf eine Resistenz (Index oder wahrscheinlich ein Index-Patient mit Resistenz-Tuberkulose) schließen lässt oder
 - aufgrund von Nebenwirkungen

keine andere Therapie zur Verfügung steht. Der Allgemeinzustand des Patienten muss für eine solche Therapie ausreichend sein.
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:

Es dürfen nur Patienten mit oben genannter Indikation behandelt werden.
 - f) Dosierung (im Rahmen der Kombinationstherapie):

Amikacin wird parenteral appliziert. Die tägliche Dosis liegt bei 10 – 15 mg/kg Körpergewicht (KG). Die Anwendung ist streng an das Vorliegen der Mehrfachresistenz (MDR) / Extensiven Resistenz (XDR) – Situation und an die Materialentnahme zur Resistenzbestimmung/ das Vorliegen einer Resistenzprüfung der Tb-Erreger gebunden.
 - g) Behandlungsdauer:

Zielkriterium ist die Heilung, dementsprechend bis keine Erreger mehr nachgewiesen werden können.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Ein Abbruch der Behandlung wegen lebensbedrohlicher/intolerabler Nebenwirkungen sollte gemeinsam mit dem Patienten abgewogen werden unter Berücksichtigung des Vorliegens einer lebensbedrohlichen Erkrankung und der fehlenden Therapiemöglichkeiten.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Die Nebenwirkungsrisiken (Nephro- und Ototoxizität und Gleichgewichtsstörungen) müssen bei der Anwendung mit der klinischen Notwendigkeit der Therapie berücksichtigt werden.

Die Toxizitätsrisiken können minimiert werden durch Anwendung regelmäßigen Monitorings der Nierenfunktion, des Audiogramms und der Gleichgewichtsprüfung. Im Fall einer Toxizität sollte wegen der möglichen Irreversibilität eine erneute Nutzen-Risiko Analyse vorgenommen und dokumentiert werden, bevor Amikacin weiter angewendet wird.

Sollten Nebenwirkungen auftreten, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind, müssen diese gemeldet werden.

j) Weitere Besonderheiten:

Nutzen und Risiko sollen von einem in der Tuberkulose-Therapie erfahrenen Arzt abgewogen werden, um einen optimalen Einsatz und Sicherheit von Amikacin zu gewährleisten.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Amikacin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

B. Braun Melsungen AG und Fresenius Kabi Deutschland GmbH.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL: entfällt.

XIX. unbesetzt

XX. Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose

1. Hinweise zur Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Spastik bei Multipler Sklerose, wenn mit den dafür zugelassenen Substanzen bei angemessener Dosierung und Anwendungsdauer keine ausreichende Linderung erzielt werden konnte oder Unverträglichkeit vorliegt.
 - b) Behandlungsziel:
Linderung des gesteigerten, spastischen Muskeltonus und Reduktion der Häufigkeit schmerzhafter krampfartiger Muskeltonussteigerungen (Spasmen, Myoklonien).
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose zugelassen:
Baclofen (oral), Baclofen (intrathekal),
Tizanidinhydrochlorid,
Nabiximols - Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) + Cannabidiol (CBD)
 - d) Spezielle Patientengruppe:
Patienten mit Multipler Sklerose und spastischer Bewegungsstörung (Tetra- oder Paraspastik) und/oder schmerzhafte Spasmen. Einschränkungen hinsichtlich anderer Begleiterkrankungen bestehen nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand (10/2012) nicht bzw. entsprechen der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete.
 - e) Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen:
Gegenanzeigen entsprechen denen der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete.
 - f) Dosierung:
Gabapentin soll einschleichend mit einer Einzeldosis von 100 mg 3 bis 4 x täglich eindosiert werden. Die Aufdosierung erfolgt nach klinischer Wirkung. Die Wirkdosis liegt zwischen 1200 mg/die (Mueller et al. 1997) und 2700 mg/die (Cutter et al. 2000).
 - g) Behandlungsdauer:
Ein responder-Status kann 1 bis 2 Wochen nach Erreichen der Zieldosis von 1200 mg/die beurteilt werden. Die Behandlungsdauer richtet sich nach Erfordernis und klinischer Wirkung auf das Zielsymptom. Die Behandlung ist zu beenden, wenn keine Wirksamkeit erkennbar ist. Gabapentin sollte dabei ausschleichend reduziert werden, da bei plötzlichem Absetzen die Gefahr von Krampfanfällen besteht.
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Die Behandlung muss abgebrochen werden bei Unverträglichkeit (siehe aktuelle Fachinformation für die zugelassenen Anwendungsgebiete).
 - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die der aktuellen Fachinformation für die zugelassenen Indikationen hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
 - j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Gabapentin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen

Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

1 A Pharma GmbH, AAA-Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Actavis Group PTC ehf, ALIUD PHARMA GmbH, Aristo Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, CT Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Hexal AG, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Stadapharm GmbH, TEVA GmbH und Wörwag Pharma GmbH & Co. KG.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Gabapentin-haltigen Arzneimittel der Firmen Accord Healthcare Limited, Aurobindo Pharma GmbH, Basics GmbH, biomo pharma GmbH, Brown & Burk UK Ltd., CC-Pharma GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, Genericon Pharma Ges.m.b.H., Glenmark Generics (Europe) Limited, kohlpharma GmbH, M.R. Pharma GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., SymPhar Sp. z o. o., TAD Pharma GmbH, Temmler Pharma GmbH & Co.KG und Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt

XXI. Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege

1. Hinweise zur Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und –wege gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Systemische, medikamentöse Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidierten oder metastasierten Karzinomen der Gallenblase und/oder Gallenwege.
 - b) Angabe des Behandlungsziels:
Verlängerung der Überlebenszeit.
 - c) Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?
Keine
 - d) Nennung der speziellen Patientengruppe:
Medikamentöse palliative Erstlinienchemotherapie bei geeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidierten oder metastasierten Karzinomen der Gallenblase und/oder Gallenwege bei einem Allgemeinzustand gemäß ECOG 0-2, ohne Hirnmetastasen und einer ausreichenden Funktion von Hämatopoese, Leber und Niere.

Patienten mit Abstand von mindestens 6 Monaten zur vorherigen adjuvanten Chemotherapie und Patienten mit vorheriger niedrigdosierter radiosensibilisierender Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie können eingeschlossen werden.
 - e) Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen:
Die in den Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin genannten Warnhinweise und Kontraindikationen sind zu beachten.
 - f) Dosierung:
Cisplatin 25 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung als einstündige Infusion gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 90 Minuten i. v.;
Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. in 250-500 ml 0,9 % NaCl-Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8;
Zykluswiederholung am Tag 22.
In Abhängigkeit von der Toxizität der Behandlung sind ggf. Intervallverlängerungen oder Dosisreduktionen erforderlich.
Die zur Anwendung von Cisplatin und Gemcitabin in den Fachinformationen festgehaltenen Bedingungen bezüglich der Patienteneignung und der Medikamentenanwendung (u. a. bezüglich der Vorsichts-, Begleit- und Kontrollmaßnahmen vor, während und nach der Behandlung) sind zu gewährleisten.
 - g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:
Geprüft für maximal 8 Zyklen bzw. 24 Wochen
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Die Behandlung sollte abgebrochen werden bei Tumorprogress oder inakzeptabler Toxizität.
 - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Die Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin sind zu beachten.
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use

eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Die Kombination Cisplatin/Gemcitabin ist mit erheblicher Toxizität verbunden und sollte nur von Fachärzten/innen für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie oder bei gastrointestinalen Karzinomen auch von Fachärzten/innen für Innere Medizin und Gastroenterologie mit ausreichender Erfahrung in der Anwendung dieser Medikamentenkombination angewandt werden.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Cisplatin-haltigen und/oder Gemcitabin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Accord Healthcare GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, APOCARE PHARMA GmbH, axios Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Bhardwaj Pharma GmbH, Caduceus Pharma Ltd., Cancernova GmbH onkologische Arzneimittel, cell pharm GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Fresenius Kabi Oncology Plc, HAEMATO PHARM AG, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Hexal AG, HIKMA Farmacêutica (Portugal), S.A., Hospira Deutschland GmbH, Lilly Deutschland GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, onkovis GmbH, Sigillata Ltd., Teva GmbH und Venus Pharma GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Cisplatin-haltigen und/oder Gemcitabin-haltigen Arzneimittel der A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, acadicPharm GmbH, AqVida GmbH, Bendalis GmbH, CC-Pharma GmbH, Cipla (EU) Limited, EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Enia Lipotech, S.L., Fair-Med Healthcare GmbH Zweigniederlassung, Glenmark Generics (Europe) Ltd, GP-Pharm S.A., kohlpharma GmbH, Medicopharm AG, Mylan dura GmbH, Novisis Pharma Ltd., ODS Pharma GmbH, OmniCare Pharma GmbH, PGD Profusio Haan Gesundheits GmbH Deutschland, PGD Profusio Leipzig Gesundheits GmbH Deutschland, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Pharma Resources GmbH, Pharma Westen GmbH, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Strides Arcolab International Ltd., Sun Pharmaceuticals Germany GmbH, VIANEX S.A., Vipharma GmbH, WMC World Medical Care GmbH & Co. KG, Xellex AG und ZYO Pharma Trade GmbH & Co, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt

XXII. Lamotrigin bei zentralem neuropathischen Schmerz nach Schlaganfall (post-stroke pain)

1. Hinweise zur Anwendung von Lamotrigin bei zentralem neuropathischen Schmerz nach Schlaganfall (post-stroke pain) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Zentraler neuropathischer Schmerz nach Schlaganfall (post-stroke pain) (siehe Spezielle Patientengruppe).
 - b) Angabe des Behandlungsziels:
Klinisch relevante Schmerzreduktion.
 - c) Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?
Für zentrale neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall (post-stroke pain): Kein explizit für diesen Anwendungsbereich zugelassenes Medikament.
 - d) Nennung der speziellen Patientengruppe:
Erwachsene mit neuropathischen Schmerzen nach Schlaganfall, die mit den in der Indikation „neuropathische Schmerzen“ oder „chronische Schmerzen“ zugelassenen Medikamenten nicht zufriedenstellend behandelt werden können oder Kontraindikationen aufweisen.
 - e) Dosierung:
Aufdosierung auf 200 mg entsprechend dem besonderen Schema der Fachinformation (über ca. 12 Wochen).
 - f) Behandlungsdauer:
Mindestens 12 Wochen einschließlich Aufdosierung, um den Behandlungseffekt beurteilen zu können. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen.
 - g) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Wenn nach einer Gesamtbehandlungsdauer von 14 Wochen kein Effekt eingetreten ist. Bei Unverträglichkeit.
 - h) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der Fachinformation genannten abweichen, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
 - i) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Lamotrigin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
1 A Pharma GmbH, AAA-Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, ALIUD PHARMA GmbH, Aristo Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Heunet Pharma GmbH, Hexal Aktiengesellschaft, neuraxpharm Arzneimittel GmbH, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Stadapharm GmbH, TEVA GmbH und Torrent Pharma GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Lamotrigin-haltigen Arzneimittel der A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, A. Müller & Partner A.C.A.-Pharma GmbH & Co., A.S UNICARE Pharma-Vertriebs-GmbH, acis Arzneimittel

GmbH, Apothekamed S.A., Aurobindo Pharma GmbH, axcount Generika GmbH, biomo pharma GmbH, CT Arzneimittel GmbH, Declimed GmbH, Dexcel Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, esparma GmbH, GPP Pharma Arzneimittelvertriebs GmbH, Hormosan Pharma GmbH, Juta Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, MPA Pharma GmbH, MTK-PHARMA-Vertriebs-GmbH, Mylan dura GmbH, MZG-PHARMA Vertriebs-GmbH, Opti - Arznei GmbH, pharma service Grünewald GmbH, Pharma Westen GmbH, Q-Pharm AG, Servopharma GmbH, TAD Pharma GmbH, Winthrop Arzneimittel GmbH und Zentiva Pharma GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt

XXIII. Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe von Pneumocystis-Pneumonien

1. Hinweise zur Anwendung von Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe von Pneumocystis-Pneumonien gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Primär- und Sekundärprophylaxe der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PjP) bei Patienten mit < 200 CD4-Lymphozyten/ μ l
 - b) Behandlungsziel:
Verhinderung einer Pneumocystis-Pneumonie
 - c) Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?
Pentamidin zur Inhalation
 - d) Spezielle Patientengruppe:
alle HIV-Patienten mit $CD4 < 200/\mu$ l (oder $< 14\%$) ohne bisherige PjP und alle Patienten mit Zustand nach PjP als Sekundärprophylaxe
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:
Patienten mit Cotrimoxazol- Unverträglichkeit im Sinn einer allergischen Reaktion
 - f) Dosierung:
Für Erwachsene: 80mg/400mg oral einmal täglich oder 160mg/800mg dreimal wöchentlich (z.B. Montag / Mittwoch / Freitag).
 - g) Behandlungsdauer:
Behandlung bis die CD4-Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von $200/\mu$ l stabil sind.
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
 - a) wenn eine Unverträglichkeit auftritt (Exanthem, Leukopenie)
 - b) wenn die CD4-Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von $200/\mu$ l stabil sind
 - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen im Off-Label-Use, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Entfällt.
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
 - j) Weitere Besonderheiten:
Entfällt.
 - k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Cotrimoxazol-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
1 A Pharma GmbH, ALIUD Pharma GmbH, Berlin Chemie AG, Fair-Med Healthcare GmbH und Stadapharm GmbH.
Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Cotrimoxazol-haltigen Arzneimittel der Aspen Pharma Trading Limited International Financial Services Centre, CT Arzneimittel GmbH, Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik GmbH, Euro OTC Pharma GmbH, Hexal Aktiengesellschaft, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, sigapharm GmbH und T&D Pharma GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt

XXIV. Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis

1. Hinweise zur Anwendung von Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Primärprophylaxe der Toxoplasmose-Enzephalitis (TE) bei Patienten mit < 100 CD4-Lymphozyten/ μ l
 - b) Behandlungsziel:
Verhinderung einer TE
 - c) Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?
keine
 - d) Spezielle Patientengruppe:
alle HIV-Patienten mit $CD4 < 100/\mu$ l (oder $< 14\%$) ohne bisherige TE, insbesondere Toxoplasma gondii – seropositive Patienten
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:
Patienten mit Cotrimoxazol- Unverträglichkeit im Sinn einer allergischen Reaktion. Bei seronegativen Patienten kann die TE Prophylaxe entfallen, da es sich bei der TE um eine Reaktivierung nach durchgemachter Serokonversion handelt.
 - f) Dosierung:
Für Erwachsene: 80mg/400mg oral einmal täglich oder 160mg/800mg dreimal wöchentlich (z.B. Montag / Mittwoch / Freitag).
 - g) Behandlungsdauer:
Behandlung bis die CD4-Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von 200/ μ l stabil sind.
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
 - a) wenn eine Unverträglichkeit auftritt (Exanthem, Leukopenie)
 - b) wenn die CD4-Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von 200/ μ l stabil sind
 - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen im Off-Label-Use, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Entfällt.
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
 - j) Weitere Besonderheiten:
Entfällt.
 - k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Cotrimoxazol-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
1 A Pharma GmbH, ALIUD Pharma GmbH, Berlin Chemie AG, Fair-Med Healthcare GmbH und Stadapharm GmbH.
Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Cotrimoxazol-haltigen Arzneimittel der Aspen Pharma Trading Limited International Financial Services Centre, CT Arzneimittel GmbH, Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH, Euro OTC Pharma GmbH, Hexal Aktiengesellschaft, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, sigapharm GmbH und T&D Pharma GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt.

XXV. Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis

1. Hinweise zur Anwendung von Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose (siehe „Spezielle Patientengruppe“, „Patienten, die nicht behandelt werden sollen“).
 - b) Behandlungsziel:
Verhinderung von Episoden zerebraler Toxoplasmosen.
 - c) Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?
Zurzeit ist kein Wirkstoff zur Prophylaxe der Toxoplasmose zugelassen. Zur Behandlung der Toxoplasmose haben folgende Wirkstoffe eine Zulassung: Sulfadiazin, Spiramycin, Pyrimethamin.
 - d) Speziellen Patientengruppe:
Toxoplasma gondii- seropositive HIV-Patienten oder andere Patienten mit schwerem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/ μ l) und mit gleichzeitiger Unverträglichkeit für Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol).
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen:
Patienten mit nur geringgradigem Immundefekt und Patienten, die Cotrimoxazol (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) tolerieren.
 - f) Dosierung:
Die wöchentliche Dosis beträgt üblicherweise 200 mg Dapson und 50 mg Pyrimethamin (beides oral gegeben).
 - g) Behandlungsdauer:
Die Prophylaxe kann wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter antiretroviraler Therapie angestiegen sind und mindestens drei Monate über 200/ μ l liegen.
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit (Toxoplasmose-Enzephalitis-Episode trotz erfolgter Einnahme).
 - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen im Off-Label-Use, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Unverträglichkeit von Dapson bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6DH)-Mangel. Deshalb ist vor Einsatz des Medikaments eine Bestimmung der G6DH erforderlich.
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
 - j) Weitere Besonderheiten:
entfällt
 - k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Dapson- und/oder Pyrimethamin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind: RIEMSER Pharma GmbH und GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt

XXVI. Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

1. Hinweise zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Mantelzell-Lymphom
- b) Behandlungsziel:
Chemoimmuntherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Temsirrolimus und Ibrutinib
allgemein für Non-Hodgkin-Lymphom zugelassen z.B.: Prednison, Prednisolon, Vincristin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin
- d) Spezielle Patientengruppe:
Alle Patienten mit histologisch gesichertem Mantelzell-Lymphom, bei denen eine Indikation für systemische zytostatische Chemotherapie besteht, in der Regel Stadium II bis IV nach Ann Arbor.
Patienten/innen mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (3 oder 4 nach ECOG) wurden in die Studie des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes zur Erstlinientherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) nicht eingeschlossen, so dass bei diesen Patienten eine unzureichende Erfahrung in der Anwendung von R-CHOP besteht und eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung und Aufklärung empfohlen wird.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Die in der Fachinformation in Nummer 4.3 genannten Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom sind zu beachten:
 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eines der sonstigen Bestandteile oder gegen Mausproteine,
 - aktive schwere Infektion,
 - Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich im Vergleich zu Interferon α (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen. Die lebensverlängernde Wirksamkeit scheint von der Art der Induktionstherapie und möglicherweise auch von der Therapielinie abzuhängen. Bei anderen als der in Buchstabe f) Dosierung genannten Fallkonstellationen wird deshalb eine Rituximaberhaltungstherapie nicht empfohlen.

- f) Dosierung:
Erstlinientherapie
Rituximab sollte bei nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten in Kombination mit dem CHOP-21-Chemotherapieprotokoll eingesetzt werden: Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m² (Maximum 2 mg); alle intravenös Tag 1 und Prednison 100 mg oral Tag 1-5, Zykluswiederholung Tag 22 für maximal 8 Zyklen. Rituximab 375 mg/m² i. v. (Maximum 750 mg) sollte innerhalb von 24 Stunden vor Beginn jedes CHOP-Chemotherapiezyklus verabreicht werden (R-CHOP). Zykluswiederbeginn ist Tag 22, maximal 8 Zyklen.
Patienten im Alter ab 65 Jahren oder jüngere Patienten, die für eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sollten bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP in der Erstlinie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab 375 mg/m² alle 2 Monate bis zum Lymphomprogress erhalten.

Patienten, die nicht älter als 65 Jahre sind und bei denen eine Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation geplant ist, sollten nur 6 Zyklen Chemotherapie erhalten, z.B. 6 x R-CHOP 21.

Zweitlinientherapie

Im Falle eines Rezidivs bzw. Progresses sollte (erneut) Rituximab mit Chemotherapie kombiniert werden. Dabei sollte ein Phase 3-geprüftes Protokoll eingesetzt werden, z. B. nach R-CHOP-Vorbehandlung als Zweitlinientherapie R-FCM:

Fludarabin 25 mg/m² Tag 1 bis 3 intravenös über 30 Minuten, Cyclophosphamid 200 mg/m² Tag 1 bis 3 intravenös über 4 Stunden und Mitoxantron 8 mg/m² Tag 1 intravenös über 30 Minuten. Zykluswiederholung Tag 29 für insgesamt 4 Zyklen. Rituximab 375 mg/m² i. v. (Maximum 750 mg) sollte innerhalb von 24 Stunden vor Beginn des FCM-Chemotherapiezyklus verabreicht werden (R-FCM).

Allgemeine Hinweise zur Anwendung von Rituximab:

Bei Patienten mit hoher Tumorzellmasse und Gefahr eines Tumorlysesyndroms sollte Rituximab immer im Abstand von 24 Stunden vor Chemotherapiebeginn verabreicht werden. Bei Auftreten eines bedrohlichen Tumorlysesyndroms sollte der Beginn der Chemotherapie bis zur Beherrschung des Tumorlysesyndroms ausgesetzt werden.

Bei Anwendung des Medikaments sind sämtliche in der Fachinformation in Nummer 4.2 zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung enthaltene Hinweise für die Indikation „Non-Hodgkin-Lymphom“ zu beachten. Insbesondere sollte bei erster Gabe von Rituximab die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten 30 Minuten 50 mg/h nicht überschreiten und bei guter Verträglichkeit nur langsam (um jeweils 50 mg/h) alle 30 Minuten bis maximal 400 mg/h gesteigert werden.

- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:
Je nach Chemotherapieprotokoll beträgt das Zyklusintervall 3 (z. B. CHOP) bzw. 4 (z. B. FCM) Wochen. Vom CHOP-Protokoll werden in der Regel 6 (bei nachfolgender Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation), sonst maximal 8 Zyklen und vom FCM-Protokoll in der Regel 4 Zyklen verabreicht.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Falls es unter Chemoimmuntherapie zu einem Lymphomprogress kommt, sollte die Behandlung aufgrund unzureichender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen werden und ggf. auf ein anderes Therapieprotokoll umgestellt werden. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab in der Erstlinie nach R-CHOP wird bis zum Lymphomprogress fortgesetzt.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Es wird auf die Fachinformation verwiesen. Es sind die gleichen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu erwarten wie bei der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, follikulären Lymphomen oder CD20-positiven, diffusen, großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen.
Bei Rituximaberhaltungstherapie besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Patienten sollten engmaschig überwacht werden und bei Fieber oder anderen Symptomen, die auf eine beginnende Infektion hinweisen, umgehend und sorgfältig untersucht werden, um eine Infektion ggf. frühzeitig sichern und behandeln zu können. Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:
Keine Angaben

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

AASTON HEALTHCARE GmbH, ACA Müller ADAG Pharma AG, adjupharm GmbH, axicorp Pharma B.V., Celltrion Healthcare Hungary Kft., Haemato PHARM GmbH, Hexal AG, kohlpharma GmbH, Lunapharm Deutschland GmbH, MEDICOPHARM AG, Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, Orifarm GmbH, propharmed GmbH und Roche Registration Ltd.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Rituximab-haltigen Arzneimittel der Abacus Medicine A/S, Cancernova GmbH, Canoma Pharma GmbH, CC Pharma GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, European Pharma B.V. und EURO RX Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL: entfällt.

XXVII. Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis

1. Hinweise zur Anwendung von Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Induktionstherapie / Erhaltungstherapie des Lupusnephritis

b) Behandlungsziel:

Das Behandlungsziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer renalen Remission, da diese langfristig mit einem günstigeren Verlauf (insbesondere einem geringeren Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz sowie Tod) assoziiert ist.

Das Therapieziel in der Erhaltungstherapie ist die langfristige Unterdrückung der autoimmunen Entzündung (Schubreduktion) mit Erhalt der Nierenfunktion.

Neben der Effektivität ist die Vermeidung von Nebenwirkungen ein weiteres relevantes Therapieziel.

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Eine Zulassung für „Systemischen Lupus erythematodes“ bzw. explizit für „progrediente Formen von Lupusnephritis“ besitzen:

Cyclophosphamid („zur Behandlung bedrohlich verlaufenden „Autoimmunkrankheiten“ wie [...] schwere, progrediente Formen von Lupusnephritis“)

Azathioprin

Chloroquin

Hydroxychloroquin

Prednisolon

Methylprednisolon

Betamethasonacetat / Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium

Dexamethason

Triamcinolon

Dapson

Belimumab

d) Spezielle Patientengruppe:

Patienten mit einer Lupusnephritis Klasse III/IV können Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure alternativ zu Cyclophosphamid in der Induktionstherapie erhalten. Insbesondere aufgrund der erhöhten Malignomrate und Gonaden-Toxizität unter Cyclophosphamid kann Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei jüngeren Patienten die zu bevorzugende Alternative sein.

Patienten mit einer Lupusnephritis Klasse III/IV können Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure alternativ zu Azathioprin in der Erhaltungstherapie erhalten.

Für Patienten mit Lupusnephritis Klasse V stellt Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure das bevorzugte Immunsuppressivum dar.

Vor Beginn einer Therapie mit Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Es hat sich gezeigt, dass ein signifikantes Risiko für Schädigungen von Ungeborenen und für Fehlgeburten besteht.

Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure darf bei Frauen mit Lupusnephritis im gebärfähigen Alter ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Frauen mit Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe auch Fachinformation).

Männer (einschließlich vasktomierter Männer) sollten unbedingt während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome benutzen. Über die Benutzung von Kondomen hinaus wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolatmofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten, auf die die in Buchstabe d genannten Kriterien nicht zutreffen.
- f) Dosierung:
In der Induktionstherapie werden täglich 2000 bis 3000 mg Mycophenolatmofetil empfohlen, in der Erhaltungstherapie hingegen eine tägliche Dosis von 1000 bis 2000 mg. Dies entspricht einer Mycophenolensäure-Dosis von 720 bis 1440 mg.
- g) Behandlungsdauer:
Die Behandlung mit Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure sollte nach Erreichen einer klinischen und renalen Remission mindestens noch über 36 Monate je nach renalen und krankheitsspezifischen Verlaufsparmetern durchgeführt werden.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Im Falle eines Nichtansprechens bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion unter Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure sowie bei schweren Nebenwirkungen wie gastrointestinale Unverträglichkeit oder Leukopenien sollte die Behandlung mit Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure abgebrochen werden.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Es gibt keinen Anhalt dafür, dass es beim Einsatz von Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei Lupusnephritis zu Nebenwirkungen/Wechselwirkungen kommt, die über die in der Fachinformation beschriebenen hinausgehen. Zudem wird empfohlen, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Behandlung mit diesen Präparaten nicht untersucht worden ist (siehe Fachinformation) und pharmakologisch nicht sinnvoll erscheint.

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

- j) Weitere Besonderheiten:
Ein entsprechendes behördlich genehmigtes Schulungsmaterial („MYCOPHENOLAT-HALTIGE ARZNEIMITTEL LEITFADEN FÜR ANGEHÖRIGE DER GESUNDHEITSBERUFE“) stellen alle Hersteller mycophenolat-haltiger Arzneimittel zur Verfügung.
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Mycophenolatmofetil-haltigen / Mycophenolensäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ausschließlich ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
Accord Healthcare GmbH, AxiCorp Pharma GmbH, B2B Medical GmbH, kohlpharma GmbH, MTK-PHARMA-Vertriebs-GmbH, Novartis Pharma GmbH, Oropharm GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Roche Registration Ltd, Teva GmbH und Teva Pharma B.V.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Mycophenolatmofetil-haltigen / Mycophenolensäure-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt.

XXVIII. Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

1. Hinweise zur Anwendung von Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Hormonsensitives Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)
- b) Behandlungsziel:
Verlängerung der Überlebenszeit
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten:

Buserelin
Goserelin
Leuprorelin
Triptorelin

GnRH-Antagonisten:

Degarelix

Antiandrogene:

Flutamid
Bicalutamid
Cyproteron

Abirateronacetat

- d) Spezielle Patientengruppe:
Patienten mit hormonsensitiven Prostatakarzinom
- mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und
- gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) und
- zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT)
Bei Patienten im Alter ab 70 Jahren sollte berücksichtigt werden, dass bei vergleichsweise kleiner Fallzahl (23 % bzw. 29,5 % des Gesamtkollektivs) in den beiden relevanten Phase 3-Studien (CHAARTED¹ und STAMPEDE²) die Untergruppenanalysen für diese Altersgruppe keinen einheitlichen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe von Docetaxel zeigten.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten, die nicht behandelt werden sollten sind in Punkt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformationen für Docetaxel aufgeführt.
- f) Dosierung:
Wie in der Fachinformation für die Indikation Prostatakarzinom angegeben:
Docetaxel 75 mg/m² Tag 1 alle 3 Wochen plus Prednison 2 x 5 mg pro Tag per os.

1 Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., et al. (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine, 373(8), 737–746.

2 James, N. D., MSc, M. R. S., Clarke, N. W., Mason, M. D., MD, P. D. P. D., MSc, M. R. S., et al. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. The Lancet, 387(10024), 1163–1177.

Alternativ zur täglichen Prednisongabe kann in Analogie zur CHAARTED-Studie jeweils 8 mg orales Dexamethason 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxel verabreicht werden.

- g) Behandlungsdauer,
6 Zyklen entspricht ca. 18 Wochen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
Keine, die über die Fachinformation für Docetaxel hinausgeht.

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

- j) Weitere Besonderheiten
Keine.
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Docetaxel-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ausschließlich ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
AqVida GmbH; Aventis Pharma S.A., axicorp Pharma GmbH, axios Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, HAEMATO PHARM GmbH, HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A., kohlpharma GmbH, lapharm GmbH Pharmazeutische Produkte, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m. b. H., MTK-PHARMA Vertriebs GmbH, OmniCare Pharma GmbH, onkovis GmbH, ORCA 2 GmbH; Orifarm GmbH, PGD Profusio Leipzig GesundHeits GmbH, Pharma Resources GmbH, PUREN Pharma GmbH & Co. KG, ratiopharm GmbH, STADAPHARM GmbH, Teva Pharma B. V. und Tillomed Pharma GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Docetaxel-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt.

XXIX. Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie)

1. Hinweise zur Anwendung von Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie) gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Behandlung von Patienten mit einem Harnleiterstein > 5 mm unabhängig von der Lokalisation im Harnleiter und Patienten nach Lithotripsie und extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie (ESWL)
- b) Behandlungsziel:
Erhöhung der Abgangswahrscheinlichkeit und Verkürzung der Zeit bis zum Steinabgang; Reduktion von Schmerzen sowie der Notwendigkeit einer operativen Intervention, Verringerung der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten.
- c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen:
Für die (expulsive) Therapie bei Urolithiasis: Kein explizit für diesen Anwendungsbereich zugelassenes Medikament.
Folgende Wirkstoffe sind zur Behandlung der beim Abgang von Harnsteinen auftretenden Spasmen der ableitenden Harnwege zugelassen: Butylscopolaminiumbromid (auch in Kombination mit Paracetamol), Atropinsulfat, Metamizol-Natrium
- d) Spezielle Patientengruppe:
Patienten mit einem Harnleiterstein > 5 mm und Patienten nach Lithotripsie und ESWL
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten, bei denen Steine kleiner 5 mm nachgewiesen werden und Patienten mit einer Kontraindikation für Alpha-Blocker.
- f) Dosierung:
Einmal täglich 0,4 mg Tamsulosin
- g) Behandlungsdauer:
Bis zum Nachweis des Steinabgangs bzw. Beschwerdefreiheit
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Keine

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
- j) Weitere Besonderheiten:
Keine
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Tamsulosin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ausschließlich ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, AbZ-Pharma GmbH, ALIUD PHARMA GmbH, Apogepha Arzneimittel GmbH, Astellas Pharma GmbH, Aurobindo Pharma GmbH,

AxiCorp Pharma GmbH, Basics GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, kohlpharma GmbH, Mibe GmbH Arzneimittel, Orifarm GmbH, PUREN Pharma GmbH & Co. KG, ratiopharm GmbH, STADAPHARM GmbH, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH, T & D Pharma GmbH, TAD Pharma GmbH, TEVA GmbH, Uropharm AG

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Tamsulosin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt.

Teil B

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind

- I. unbesetzt
- II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms
- III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom
- IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
- V. Octreotid beim hepatozellulären Karzinom
- VI. Amantadin bei der Multiplen Sklerose zur Behandlung der Fatigue
- VII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen
- VIII. Dapson in der Monotherapie zur Behandlung der Pneumocystis carinii
- IX. Aldesleukin (auch als Adjuvans) bei HIV/AIDS
- X. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei HIV/AIDS im Erwachsenenalter (auch als Adjuvans)
- XI. Doxorubicin bei Gliomrezidiv
- XII. Etoposid bei (Weichteil-)Sarkomen des Erwachsenen in Kombination mit Carboplatin
- XIII. Liposomales Doxorubicin bei kutanen T-Zell-Lymphomen (nach Versagen von PUVA und INF α , Chlorambucil)
- XIV. Atovaquon + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis
- XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen