

## **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

<b>I.</b>	<b>5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mammakarzinoms .....</b>	<b>3</b>
<b>II.</b>	<b>5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel bei kolorektalen Karzinomen – Monotherapie .....</b>	<b>5</b>
<b>III.</b>	<b>Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht- kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie.....</b>	<b>7</b>
<b>IV.</b>	<b>Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose.....</b>	<b>9</b>
<b>V.</b>	<b>Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter .....</b>	<b>10</b>

### **Teil B**

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

<b>I.</b>	<b>Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease, First- Line- Therapie .....</b>	<b>12</b>
<b>II.</b>	<b>Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms .....</b>	<b>12</b>
<b>III.</b>	<b>Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.....</b>	<b>12</b>
<b>IV.</b>	<b>Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau.....</b>	<b>12</b>

V. Octreotid beim hepatozellulären Karzinom ..... 12

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Teil A

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

- I. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mammakarzinoms
  1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil gemäß § 30 Abs. 1
    - a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
5-Fluorouracil zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mammakarzinoms
    - b) Behandlungsziel:  
Kurativ
    - c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation Mammakarzinom zugelassen:  
Doxorubicin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Epirubicin, Vindesin, Bendamustin, Paclitaxel, Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Exemestan
    - d) Spezielle Patientengruppe (z. B. vorbehandelt, nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.):  
Ältere, postmenopausale, nodal-negative Patientinnen mit einem geringeren Rezidivrisiko (G1-Histologie) bei Vorliegen eines prognostisch ungünstigen Risikofaktors (negativer Hormonrezeptor-Status, Tumorgröße > 2 cm) und einem erhöhten Risiko für kardiale Toxizitäten anstelle eines anthrazyklinhaltigen Regimes
    - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
Entfällt
    - f) Dosierung (z. B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand):  
Im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) ist folgende Dosierung des Fluorouracils anzuwenden:  
600 mg/m<sup>2</sup> intravenös,  
Tage 1 und 8, alle 4 Wochen.
    - g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:  
3 oder 6 Zyklen
    - 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:  
Entfällt
    - j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Betapharm Arzneimittel GmbH  
Biosyn Arzneimittel GmbH  
EBEWE Pharma GmbH  
Gry-Pharm GmbH  
HAEMATO-pharm Gesell. F. pharm. Dienstleistungen u. Präparate  
Hexal AG  
Lapharm GmbH  
Medac Gesell. f. klinische Spezialpräparate mbH  
Neocorp AG  
Onkoworks GmbH  
Ribosepharm GmbH  
Riemser Arzneimittel AG  
Stada Arzneimittel AG

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4:  
Entfällt.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

II. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel bei kolorektalen Karzinomen – Monotherapie

1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil gemäß § 30 Abs. 1

- a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Kolorektale Karzinome – Monotherapie
- b) Behandlungsziel:  
Kurativ
- c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation kolorektale Karzinome zugelassen:  
5-Fluorouracil in Kombination mit Calciumfolinat  
Calciumfolinat in Kombination mit 5-Fluorouracil  
Levamisol in Kombination mit 5-Fluorouracil  
Capecitabin  
Oxaliplatin
- d) Spezielle Patientengruppe:  
Zur adjuvanten Monochemotherapie kolorektaler Karzinome nach vollständiger kurativer Resektion des Primärtumors beim Kolonkarzinom Stadium III: Patienten, für die die zugelassenen Therapien nicht geeignet sind  
Rektumkarzinom des Stadiums II oder III im Rahmen der adjuvanten Radiochemotherapie oder Rektumkarzinom des Stadiums II oder III im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
Entfällt
- f) Dosierung:  
Kolonkarzinom Stadium III:  
5-Fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup> pro Tag als i.v.-Dauerinfusion über 12 Wochen  
  
Rektumkarzinom Stadium II oder III:  
5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. als Bolus täglich während der ersten drei und der letzten drei Tage der Bestrahlung, nach Abschluss der Strahlentherapie 5-Fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup> alle 10 Wochen über 18 Monate  
  
Rektumkarzinom Stadium II oder III:  
5-Fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/Tag als Dauerinfusion während der 1. und 5. Woche der Radiochemotherapie (Tag 1 bis 5 und Tag 29 bis 33 ) und anschließend nach Radiochemotherapie und Operation 4 Zyklen 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>/Tag, Tage 1 bis 5 alle vier Wochen als Bolus
- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:  
siehe unter f) Dosierung
- 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:  
Entfällt
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 5-Fluorouracil-

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

Betapharm Arzneimittel GmbH

Biosyn Arzneimittel GmbH

EBEWE Pharma GmbH

Gry-Pharm GmbH

HAEMATO-pharm Gesell. F. pharm. Dienstleistungen u. Präparate

Hexal AG

Medac Gesell. f. klinische Spezialpräparate mbH

Neocorp AG

Onkoworks GmbH

Ribosepharm GmbH

Riemser Arzneimittel AG

Stada Arzneimittel AG

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4:  
Entfällt.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

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

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

- a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL)  
-Kombinationstherapie
- b) Behandlungsziel:  
Palliativ
- c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen:
- Cisplatin
  - Docetaxel
  - Erlotinib
  - Etoposid
  - Gemcitabin
  - Ifosfamid
  - Mitomycin
  - Paclitaxel
  - Pemetrexed
  - Vindesin
  - Vinorelbin
- d) Spezielle Patientengruppe:  
Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
- Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen
  - Monotherapie
- f) Dosierung:  
Bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (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:  
entfällt
- 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:

APOCARE Pharma GmbH  
AWD.pharma GmbH & Co. KG  
Bristol-Myers Squibb GmbH  
Cancernova GmbH  
cell Pharm GmbH  
EBEWE Pharma  
GRY-Pharma GmbH  
HEXAL AG  
Lapharm GmbH  
Mayne Pharma GmbH  
medac Gesellschaft für klinische Spezialpraeparate mbH  
Medicopharm AG  
MPA Pharma GmbH  
Neocorp AG  
ratiopharm GmbH  
ribosepharm GmbH  
Stada Arzneimittel AG

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Carboplatin-haltigen Arzneimittel der Firma Onkoworks GmbH und Haemato-Pharm Gesellschaft für pharmazeutische Dienstleistungen u. Präparate mbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4:  
Entfällt.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

- 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.
- b) Behandlungsziel:  
Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken (  $\geq 50\%$  )
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:  
Metoprololtartrat (Ph.Eur.)  
Propranololhydrochlorid  
Flunarizin  
Topiramamat  
Dihydroergotamin(mesilat)
- d) Spezielle Patientengruppe:  
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 sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.  
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 Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.  
- Frauen, die keine Kontrazeption vornehmen.  
- 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.
- 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:

AWD.pharma GmbH & Co. KG

Dolorgiet GmbH & Co. KG

HEXAL AG

IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH

TAD Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Valproinsäurehaltigen Arzneimittel der Firmen AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH & Co. KG, betapharm Arzneimittel GmbH, CT-Arzneimittel GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, esparma GmbH, ucb GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, kohl Pharma GmbH, Lundbeck GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Pharma Wernigerode GmbH, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stadapharm GmbH und Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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. Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease, First- Line-Therapie
- 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

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*