Gemeinsamer Bundesausschuss

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

letzte Änderung in Kraft getreten am: 07.02.2025

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 6

IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose 8

V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter 9

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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. unbesetzt. 58

XXIX. Tamsulosin bei Urolithiasis (als medikamentöse expulsive Therapie auch nach Lithotripsie) 59

XXX. Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids 61

XXXI. Clostridium botulinum Toxin Typ A bei aufgabenspezifischer fokaler Dystonie 63

XXXII. Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt 65

XXXIII. Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms 67

XXXIV. 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen 69

XXXV. Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin sowie eine Gemcitabin- Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms 71

XXXVI. Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie 73

XXXVII. Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom 76

XXXVIII. Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren/Fibromatosen vom Desmoidtyp 78

XXXIX. Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt 80

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Teil B

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

I. unbesetzt 83

II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms 83

III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom 83

IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau 83

V. Octreotid beim hepatozellulären Karzinom 83

VI. Amantadin bei der Multiplen Sklerose zur Behandlung der Fatigue 83

VII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen 83

VIII. Dapson in der Monotherapie zur Behandlung der Pneumocystis carinii 83

IX. Aldesleukin (auch als Adjuvans) bei HIV/AIDS 83

X. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei HIV/AIDS im Erwachsenenalter (auch als Adjuvans) 83

XI. Doxorubicin bei Gliomrezidiv 83

XII. Etoposid bei (Weichteil-)Sarkomen des Erwachsenen in Kombination mit Carboplatin 83

XIII. Liposomales Doxorubicin bei kutanen T-Zell-Lymphomen (nach Versagen von PUVA und INF α, Chlorambucil) 83

XIV. Atovaquon + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis 83

XV. Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen 83

XVI. Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen 83

XVII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei gebärfähigen Patientinnen 83

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. unbesetzt

II. unbesetzt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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., Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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, ausgenommen gebärfähige Patientinnen, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung und Überwachung der Therapie darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen.

b) Behandlungsziel:

klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken (≥ 50%)

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Metoprololtartrat (Ph.Eur.)

Propanololhydrochlorid

Flunarizin

Topiramat

Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur für die chronische Migräne), Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab

d) Spezielle Patientengruppe:

Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte. Ausgenommen sind gebärfähige Patientinnen (siehe Buchstabe e).

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.

Für diese spezielle Patientengruppe mit Epilepsie oder bipolarer Störung sind die erheblichen teratogenen Wirkungen und das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zum Ausschluss von Schwangerschaft, zu notwendigen Methoden der Kontrazeption sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.

e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Gebärfähige Patientinnen, schwangere und stillende Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.
- Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 die Patientin oder 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.

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

Derzeit keine

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

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

   entfällt

3. Ziffer V ist erst ab dem Zeitpunkt anzuwenden, an dem ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung der Nummer 1 Buchstabe j infolge der Erklärung eines pharmazeutischen Unternehmers zur Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs in Kraft tritt. Für die Verordnungsfähigkeit des Off-Label- Use im Einzelfall bleibt die entsprechende Rechtsprechung des Bundessozialgerichts unberührt.

Diese Anlagen Version ist nicht mehr in Kraft.

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, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) 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 Haarzellleukämie 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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

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

Fludarabin 25 mg/m^2 Körperoberfläche i.v., Tag 1-3
Cyclophosphamid 200 mg/m^2 Körperoberfläche i.v., Tag 1-3
Mitoxantron 8 mg/m^2 Körperoberfläche i.v., Tag 1*
Rituximab 375 mg/m^2 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 Fludrarabin-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 Lymphomerkrankung, fehlendem Ansprechen oder inakzeptabler Toxizität soll Fludarabin abgesetzt werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

In Bezug auf die Kombination von Fludarabin mit Rituximab haben die folgenden pharmazeutischen Unternehmer 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:

Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG
Roche Registration GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesen Konstellationen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

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

entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 rezidiviertem/refraktärem Ewing-Tumor

f) Dosierung:

empfohlenes Behandlungsprotokoll
<u>Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing-Tumor:</u>

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 Induktionschemotherapie 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 Phamaceuticals GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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/m^2 Körperoberfläche Tag 1
   Doxorubicin (Adriamycin) 45 - 50 mg/m^2 Körperoberfläche Tag 1
   Vincristin 1,4 mg/m^2 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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

- 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/m^2 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

   Für diese spezielle Patientengruppe ist die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Säugling von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen.

   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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

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

   Für diese spezielle Patientengruppe sind die anticholinerge Wirkung, die Wirkung auf die neuromuskuläre Reizleitung sowie Wechselwirkungen des Botulinumtoxins mit Antibiotika oder Anticholinergika von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu besonders zu berücksichtigen.

   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.

   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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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/m^2 Körperoberfläche an Tag 1 und 8 in der Regel in Kombination mit Cisplatin 60 - 80 mg/m^2 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:

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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, EVER Pharma 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 anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

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

   keine

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose Polymyositis und/oder Dermatomyositis entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (S2k-Leitlinie; gültig bis 31. August 2019; AWMF-Registernummer 030/054), die unter der zugelassenen Therapie eine Therapieresistenz zeigen.

      Therapieresistenz liegt in der Frühphase vor, wenn Kortikoide in Monotherapie z. B. in 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 nach Eindosierung von Azathioprin zu einer laufenden Kortikoidtherapie eine klinische Besserung ausbleibt.

      Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polymyositis und/oder Dermatomyositis mit lebensbedrohlichen Krankheitssymptomen wie Atemlähmung oder Schluckstörungen kann IVIG als primäre Add-on-Therapie erwogen werden (Marie et al. 2010).

   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)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

g) Behandlungsdauer:

- bei Respondern mindestens 6 Monate (siehe DALAKAS et al. 1993, CHERIN et al. 2002, Kampylaka et al. 2012), nach Wirkung auch länger
- bei Nonrespondern Abbruch nach 3 Monaten, Kriterien für Therapieresponse bei Polymyositis und Dermatomyositis sind: klinisch relevante Besserung der Muskelkraft, Abnahme der Creatin-Kinase-Werte, bei Dermatomyositis zusätzlich 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

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

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:

axicorp Pharma B.V./axicorp Pharma GmbH, Biotest Pharma GmbH, CC-Pharma GmbH, CSL Behring GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Grifols Deutschland GmbH/Instituto Grifols S.A., Kedrion S.p.A. Localita ai Conti/Kedrion Biopharma at KEDPLASMA GmbH, LFB – Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies/LFB GmbH, NMG Pharma GmbH, Octapharma GmbH, Orifarm GmbH, PB Pharma GmbH, Shire Deutschland GmbH, Takeda Manufacturing Austria AG

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

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

entfällt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 Radiatio: 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 Original-publikation 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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/µl 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 ≥ 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/µl, Hämoglobin < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000/µl, Blasten im Knochenmark > 5 %, Splenomegalie > 5 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/µl, sofern keine zytologisch oder histologisch nachgewiesene therapiebedürftige Organbeteiligung vorliegt (siehe „Spezielle Patientengruppe“).

f) Dosierung:

Initiale Dosis: 2 x 500 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Bei viszeraler Beteiligung, drohendem oder bereits erfolgten AML-Übergang: initiale Dosis 2 x 1.000 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Die weitere Dosierung soll dem Leukozytenverlauf angepasst werden. Es sollen Leukozytenwerte zwischen 5.000/µl und 10.000/µl angestrebt werden. In den

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

   Für diese spezielle Patientengruppe ist das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zu notwendigen Methoden der Kontrazeption auch durch Männer unter Therapie sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.

   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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 GmbH 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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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:

   Standarddosis: 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XIX. unbesetzt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:

entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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, rezidivierten 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, rezidivierten 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/m^2 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/m^2 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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., Vipharm 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

   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,

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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/µl

   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/µl (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/µl 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/µl 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:

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:

   entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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/µl

   b) Behandlungsziel:

   Verhinderung einer TE

   c) Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

   keine

   d) Spezielle Patientengruppe:

   alle HIV-Patienten mit CD4 < 100/µl (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/µl 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/µl 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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 Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:

   entfällt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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/µl) 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/µl 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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:

   Temsirolimus, Ibrutinib, Lenalidomid, Bortezomib

   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.
   Patienteninnen und Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (3 oder 4 nach ECOG) wurden in die Studien des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes zur Erstlinientherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) bei älteren und zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei jüngeren Patientinnen und Patienten nicht eingeschlossen, so dass bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand eine unzureichende Erfahrung in der Anwendung von R-CHOP und Hochdosistherapie besteht und eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung und Aufklärung empfohlen wird.

   e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

   Auch bei Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom sind gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben insbesondere zu den in Nummer 4.3 der Fachinformation genannten Gegenanzeigen zu beachten:

   Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eines der sonstigen Bestandteile oder gegen Mausproteine,

   aktive schwere Infektion,

   Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

   Bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund des Alters (über 65 Jahre) oder aufgrund von Kontraindikationen keine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erhielten, wurde eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie 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 Induktionschemotherapie und möglicherweise auch von der Therapielinie abzuhängen. Auch nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Rituximab-Erhaltungstherapie nur für die Erstlinie gezeigt. Bei anderen als der in Buchstabe f) Dosierung genannten Fallkonstellationen wird deshalb eine Rituximaberhaltungstherapie nicht empfohlen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

f) Dosierung:

Erstlinientherapie
Rituximab sollte in Kombination mit dem CHOP-21-Chemotherapieprotokoll bei nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten eingesetzt werden: Cyclophosphamid 750 mg/m^2, Doxorubicin 50 mg/m^2, Vincristin 1,4 mg/m^2 (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/m^2 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.

Patientinnen und Patienten im Alter über 65 Jahren oder jüngere Patientinnen und 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/m^2 alle 2 Monate bis zum Lymphomprogress erhalten. Vor Beginn der Erhaltungstherapie muss die Blutbildung mit Leukozyten > 3.000/µl und Thrombozyten > 75.000/µl regeneriert sein. Patientinnen und 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 in Kombination mit Rituximab erhalten, z.B. 6 x R-CHOP 21 oder 3 x R-CHOP 21 und 3 x R-DHAP im Wechsel. Im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation sollten Patientinnen und Patienten in der Erstlinie bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission eine Erhaltungstherapie mit Rituximab 375 mg/m^2 alle 2 Monate bis zum Progress oder für maximal 3 Jahre erhalten. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab sollte innerhalb von 3 Monaten nach autologer Stammzelltransplantation begonnen werden. Bei dieser Patientengruppe muss die Blutbildung vor Beginn der Erhaltungstherapie mit > 1.000 Granulozyten / µl regeneriert sein.

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/m^2 Tag 1 bis 3 intravenös über 30 Minuten, Cyclophosphamid 200 mg/m^2 Tag 1 bis 3 intravenös über 4 Stunden und Mitoxantron 8 mg/m^2 Tag 1 intravenös über 30 Minuten. Zykluswiederholung Tag 29 für insgesamt 4 Zyklen. Rituximab 375 mg/m^2 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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

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 ohne anschließende Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation wird bis zum Lymphomprogress und nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation bis zum Progress oder für maximal 3 Jahre 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:

A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, Aaha!Pharma GmbH, AxiCorp Pharma GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, EURO RX Arzneimittel GmbH, HAEMATO PHARM GmbH, Hexal AG, hvd medical GmbH, kohlpharma GmbH, Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, Orifarm GmbH, Roche Registration GmbH, Sandoz GmbH

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

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

entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Für diese spezielle Patientengruppe ist das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zu notwendigen Methoden der Kontrazeption auch durch Männer unter Therapie sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.

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 Verlaufsparametern 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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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, Oripharm GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Roche Registration GmbH, 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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXVIII. unbesetzt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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, Aristo Pharma 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. Pfleger 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.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXX. Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

1. Hinweise zur Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

      Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids

   b) Behandlungsziel:

      Unterdrückung der Blasenbildung bzw. Heilung

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen:

      Topische bzw. systemische Glukokortikoide (Prednisolon, Prednison und Natriummethylprednisolon-21-Succinat), Azathioprin, Dapson (nur bei fehlender risikoärmerer Behandlungsmöglichkeit)

   d) Spezielle Patientengruppe:

      Die Behandlung mit Doxycyclin sollte insbesondere bei älteren oder/und Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand als Monotherapie in Erwägung gezogen werden, bei denen durch eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden oder Azathioprin eine weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu erwarten ist.

   e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

      Es sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten.

   f) Dosierung:

      200 mg Doxycyclin/Tag;

      Abhängig vom Krankheitsverlauf oder der Schwere der Erkrankung ist zu entscheiden, ob außerdem eine Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen, z.B. mit Prednisolon (lokal oder systemisch), Azathioprin oder Dapson erforderlich ist.

   g) Behandlungsdauer:

      Die Behandlung sollte bis zum Sistieren der Blasenneubildung fortgeführt werden.

   h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden:

      Wenn die Blasenneubildung nicht gestoppt wird oder wenn schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, ist zeitnah über die Weiterbehandlung zu entscheiden.

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

      Keine

      Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

j) Weitere Besonderheiten:

Keine

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

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

ALIUD PHARMA GmbH, ratiopharm GmbH, STADAPHARM GmbH

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

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

entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXXI. Clostridium botulinum Toxin Typ A bei aufgabenspezifischer fokaler Dystonie

1. Hinweise zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei aufgabenspezifischer fokaler Dystonie gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

   Aufgabenspezifische fokale Dystonien wie z. B. Graphospasmus

   b) Behandlungsziel:

   Verbesserung der Durchführung der von der Dystonie betroffenen spezifischen Aufgabe durch lokale Schwächung der dystonen Muskulatur an der Extremität. Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik (z. B. Schreibkrampf, Musikerdystonie, Tastaturkrampf, Golferkrampf und andere fokale aufgabenspezifische Tätigkeiten)

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

   keine

   d) Spezielle Patientengruppe:

   Geeignet zur Botulinumtoxin A-Behandlung sind alle Patientinnen und Patienten mit einer aufgabenspezifischen fokalen Dystonie, die keine Überempfindlichkeit gegen Botulinumtoxin A oder eine Infektion an der Injektionsstelle haben. Die allgemeinen Kontraindikationen aus den Fachinformationen sind zu beachten.

   e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

   Bei der Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei aufgabenspezifischer fokaler Dystonie wie Graphospasmus sind die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten.

   f) Dosierung:

   Botulinumtoxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar. Die therapeutischen Dosierungen sind bei den genannten Präparaten unterschiedlich zu wählen, um vergleichbare Behandlungsresultate zu erzielen. Daher sind unbedingt die Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen zu beachten.

   g) Behandlungsdauer:

   Die Angaben der Fachinformationen für die jeweiligen Präparate sind unbedingt zu beachten.

   h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

   Bei fehlendem Erfolg oder zu starken Paresen, die die Aktivitäten mehr einschränken als die eigentliche Dystonie, weil dann eine Behandlung nicht mehr zielführend ist. Tritt eine zu starke Parese auf, dann sollte zuerst die Dosis reduziert werden.

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

   Keine

   Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und

Diese Anlagenversion ist nicht mehr in Kraft.

Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Die Diagnose muss klinisch gesichert werden und darf ebenso wie die Injektion von Botulinumtoxin A ausschließlich durch eine/einen in der Behandlung mit Botulinumtoxin A erfahrene/n Fachärztin/Facharzt für Neurologie oder Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde erfolgen. Die Injektion sollte unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

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

A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, adequapharm GmbH, Allergan GmbH/Allergan Pharmaceuticals Ireland, axicorp Pharma GmbH/axicorp Pharma B.V., BBFarma srl, CC Pharma GmbH, docpharm Arzneimittelvertrieb GmbH & Co. KGaA, EurimPharm Arzneimittel GmbH/EurimPharm Vertriebs-GmbH & Co. KG, IPSEN PHARMA GmbH, Medicopharm AG, Merz Pharmaceuticals GmbH, Orifarm GmbH, PB Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Clostridium botulinum Toxin Typ A-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

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

entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXXII. Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin beim inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

   Erste systemische Chemotherapie des inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt.

   b) Behandlungsziel:

   Verlängerung der Überlebenszeit

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

   Atezolizumab, Pembrolizumab

   d) Spezielle Patientengruppe:

   Patientinnen und Patienten, die eine erste systemische Chemotherapie erhalten sollen, die aber für Cisplatin nicht in Betracht kommen.

   Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt sollte bei Beratung und Indikationsstellung berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten, die sowohl einen deutlich eingeschränkten Allgemeinzustand (nach WHO > 2) als auch eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) ausweisen, unter Carboplatin/Gemcitabin eine mediane Überlebenszeit von nur ca. 6 Monaten erreichen. Es ist deshalb fraglich, ob diese Patientinnen und Patienten von der Chemotherapie profitieren.

   e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

   Bei der Anwendung von Carboplatin und Gemcitabin beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom sind die in der gültigen Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten.

   f) Dosierung:

   Gemcitabin 1.000 mg/m^2 Körperoberfläche über 30 Minuten intravenös an den Tagen 1 und 8, gefolgt von Carboplatin 4,5 x [GFR+25] mg über 1 Stunde intravenös an Tag 1, Zykluswiederbeginn Tag 22.

   g) Behandlungsdauer:

   Die Behandlung sollte bis zum Erreichen einer CR (kompletten Remission) durchgeführt werden. Danach sollten noch 2 Zyklen verabreicht und die Behandlung dann unterbrochen werden. In der Regel werden 4 bis 6 Zyklen verabreicht. So lag in der bewerteten Studie die mediane Therapiedauer bei 14 Wochen (= ca. 4 Zyklen).

   h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

   Die Behandlung sollte bei Progress oder inakzeptabler Toxizität abgebrochen werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

Die Kombination Carboplatin und Gemcitabin weist eine deutliche Hämatotoxizität auf. In der Studie von de Santis et al. lag die Rate schwerer Neutrozytopenie (Grad 3/4) bei 52,5% und die schwerer Thrombozytopenie (Grad 3/4) bei 48,3%. Die Rate schwerer Infektionen (Grad 3/4) betrug 11,8%.

Engmaschige Blutbildkontrollen sind deshalb notwendig und im Falle einer schwerwiegenden Panzytopenie müssen entsprechende supportive Maßnahmen wie Erythrozyten- und Thrombozytentransfusion und die prophylaktische oder therapeutische Gabe von Antibiotika und Antimykotika verfügbar sein. Bei schwerer Granulozytopenie ist außerdem beim nächsten Zyklus eine prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonien-stimulierenden Faktoren (G-CSF) in Erwägung zu ziehen.

Die Hinweise zu Dosismodifikationen bzw. Therapieunterbrechungen bei Hämatotoxizität, zu Kontraindikationen und unerwünschten Wirkungen in den Fachinformationen von Carboplatin und Gemcitabin sind zu beachten.

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Aufgrund der ausgeprägten Hämatotoxizität darf die Behandlung nur durch in der Therapie von Urothelkarzinomen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder durch in der Anwendung dieser Arzneimittelkombination erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Carboplatin-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:

AxioNovo GmbH, Bendalis GmbH, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Hexal AG, Hikma Farmaceutica (Portugal), S.A., Hikma Pharma GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, onkovis GmbH, STADAPHARM GmbH, ZytoService Deutschland GmbH Leipzig

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Carboplatin-haltigen und/oder Gemcitabin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischen Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

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

entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

XXXIII. Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms

1. Hinweise zur Anwendung von Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

      Einsatz von Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom.

   b) Behandlungsziel:

      Erreichen eines guten Ansprechens, mindestens im Sinne einer sehr guten partiellen Remission (Very Good Partial Remission - VGPR).

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

      Bortezomib, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Lenalidomid, Melphalan, Prednison, Prednisolon, Thalidomid

   d) Spezielle Patientengruppe:

      Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie.

   e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

      Es sind die in den gültigen Fachinformationen von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason genannten Kontraindikationen und Warnhinweise zu beachten.

   f) Dosierung:

      Empfohlen wird folgende Dosierung:

      - Bortezomib 1,3 mg/m^2 Tag 1, 4, 8 und 11, bevorzugt subkutan

      - Cyclophosphamid 900 mg/m^2 Tag 1 intravenös

      - Dexamethason 40 mg Tag 1+2, 4+5, 8+9 und 11+12 oral

      Zykluswiederbeginn Tag 22

   g) Behandlungsdauer:

      Im Regelfall 3-4 Zyklen Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason (VCD) als Induktionstherapie vor einer Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. In Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität kann, insbesondere wenn keine Konsolidierung erfolgen soll, im Einzelfall eine längere Therapie vorgenommen werden.

   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:

      Zu beachten ist die synergistische Hämatoxizität von Bortezomib und Cyclophosphamid, die ausgeprägter ist als bei Gabe der einzelnen Substanzen in derselben Dosis.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und 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 Bortezomib-, Cyclophosphamid- und/oder Dexamethason-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

AbZ-Pharma GmbH, A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, Accord Healthcare S.L.U., acis Arzneimittel GmbH, adequapharm GmbH, axicorp Pharma B.V., Baxter Oncology GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, CC Pharma GmbH, Chem Affairs GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, European Pharma B.V., Hexal AG, Hikma Pharma GmbH, hvd medical GmbH, InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, INOPHA GmbH, Janssen-Cilag GmbH, kohlpharma GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., Mibe GmbH Arzneimittel, Mylan Germany GmbH, NMG Pharma GmbH, onkovis GmbH, Orifarm GmbH, PANPHARMA GmbH, ratiopharm GmbH, STADAPHARM GmbH, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., T & D Pharma GmbH, TAD Pharma GmbH, Tillomed Pharma GmbH, Zentiva Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Bortezomib-, Cyclophosphamid- und Dexamethason-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischen Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

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

entfällt

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXXIV. 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

1. Hinweise zur Anwendung von 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

      Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

   b) Behandlungsziel:

      Remissionserhalt

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

      - Kortikosteroide, systemisch und lokal
      - Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin (letzteres nur Colitis ulcerosa)
      - Azathioprin
      - Methotrexat (nur Morbus Crohn)
      - Infliximab, Adalimumab, Golimumab (letzteres nur Colitis ulcerosa)
      - Vedolizumab
      - Ustekinumab
      - Tofacitinib (nur Colitis ulcerosa)

   d) Spezielle Patientengruppe:

      Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer oder mittelschwerer entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, sollte die Therapie mit Thiopurinen (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) in Betracht gezogen werden.

      6-Mercaptopurin kommt nur für Patientinnen und Patienten in Betracht, für die aufgrund von Nebenwirkungen eine Fortsetzung einer Behandlung mit Azathioprin nicht mehr in Frage kommt.
      Die Entscheidung hinsichtlich einer Anwendung von 6-Mercaptopurin sollte nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und des Nutzens des Einsatzes des Arzneimittels erfolgen.

   e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

      Analog zu Azathioprin sollte bei männlichen Kindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen ohne durchgemachte Epstein-Barr-Infektion (negative EBV-Serologie) aufgrund der Gefahr eines EBV-assoziierten Lymphoms die Therapieindikation besonders kritisch geprüft werden.

   f) Dosierung:

      1,0-1,5 mg/kg Körpergewicht

   g) Behandlungsdauer:

      Eine genaue Angabe zur Dauer der Therapie mit 6-Mercaptopurin kann aufgrund fehlender Daten nicht gemacht werden. Insgesamt sollte die remissionserhaltende

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Therapie mit 6-Mercaptopurin langfristig durchgeführt werden. Es gibt Daten aus Studien, dass ein positiver Effekt der immunsuppressiven Therapie mit Thiopurinen zumindest über 4 Jahre nachweisbar ist.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen und bei fehlender Wirksamkeit (frühzeitiges Rezidiv der Grunderkrankung) abzubrechen.

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

Kombinationstherapien mit anderen Immunsuppressiva, z. B. Steroide, TNF-alpha-Antikörper, erhöhen das Risiko für schwerwiegende Infektionen. Hier ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Die Medikation mit 6-Mercaptopurin erhöht in Abhängigkeit von der Therapiedauer das Risiko für die Entwicklung des Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) sowie von Non-Hodgkin-Lymphomen.

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Die Medikation ist nicht zur Induktion einer Remission geeignet. Eine Beurteilung der Wirksamkeit sollte nach frühestens 3-6 Monaten durchgeführt werden.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 6-Mercaptopurin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 6-Mercaptopurin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischen Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXXV. Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin sowie eine Gemcitabin-Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms

1. Hinweise zur Anwendung von Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin sowie einer Gemcitabin-Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

   Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms (Adenokarzinom)

   b) Behandlungsziel:

   Verbesserung der Kuration

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

   Keine

   d) Spezielle Patientengruppe:

   Patientinnen und Patienten nach R0/R1-Resektion eines Adenokarzinoms des Pankreas mit einem Allgemeinzustand nach ECOG 0-2.

   e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

   Die in den Fachinformationen von Gemcitabin und Capecitabin genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise sind zu beachten.

   f) Dosierung:

   Gemcitabin-Monotherapie:

   1000 mg/m^2 i.v. wöchentlich über 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause

   Gemcitabin/Capecitabin-Kombinationstherapie:

   Gemcitabin 1000 mg/m^2 i.v. wöchentlich über 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause,

   Capecitabin 830 mg/m^2 2x täglich p.o. für 21 Tage, gefolgt von einer Woche Pause

   g) Behandlungsdauer:

   Gemcitabin-Monotherapie:

   24 Wochen (6 Zyklen über jeweils 4 Wochen)

   Gemcitabin/Capecitabin-Kombinationstherapie:

   24 Wochen (6 Zyklen über jeweils 4 Wochen)

   h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

   Bei Progress der Erkrankung oder inakzeptablen Nebenwirkungen

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

   Entfällt

   Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt muss ausreichend Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika haben.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

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

- Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin sowie eine Gemcitabin-Monotherapie

ALIUD PHARMA GmbH, AqVida GmbH, Bendalis GmbH, Bhardwaj GmbH, Hexal AG, Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A./Hikma Pharma GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., onkovis GmbH, STADAPHARM GmbH, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH, Teva B.V./Teva GmbH/ratiopharm GmbH

- ausschließlich Capecitabin in Kombination mit Gemcitabin

axicorp Pharma B.V./axicorp Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, INOPHA GmbH, kohlpharma GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Gemcitabin-haltigen und/oder Capecitabin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXXVI. Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie

1. Hinweise zur Anwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

   a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
   Fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie

   b) Behandlungsziel:
   Palliativ: Verbesserung des Gesamtüberlebens

   c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikationen fortgeschrittenes Magen- /Ösophaguskarzinom zugelassen:
   Ramucirumab
   Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Magenkarzinom)
   Capecitabin (Magenkarzinom, Erstlinie)
   5-Fluorouracil
   Doxorubicin (Magenkarzinom)
   Epirubicin (Magenkarzinom)
   Mitomycin
   Carmustin
   Docetaxel (Erstlinie)
   Cisplatin (Ösophaguskarzinom)
   Trifluridin/Tipiracil
   Nivolumab
   Pembrolizumab
   Trastuzumab (Magenkarzinom, Erstlinie)

   Darüber hinaus sind Wirkstoffe in Kombinationstherapie zugelassen, soweit sie für die betreffende Indikation gemäß Fachinformation eines anderen Wirkstoffes in Kombination mit diesem anderen Wirkstoff eingesetzt werden können.

   d) Spezielle Patientengruppe:
   Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie mit einem Allgemeinzustand nach ECOG 0-2.

   e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
   Die in den Fachinformationen von Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise sind zu beachten.

   f) Dosierung:
   Irinotecan 150 mg/m^2 Monotherapie, alle 2 Wochen

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Docetaxel 75 mg/m^2 Monotherapie, alle 3 Wochen
Paclitaxel 80 mg/m^2 Monotherapie, wöchentlich

g) Behandlungsdauer:
Die Behandlung mit Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel kann bis zum Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen fortgesetzt werden.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Bei Progress der Erkrankung oder inakzeptablen Nebenwirkungen

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

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:
Die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt muss ausreichend Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika haben.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

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

- Paclitaxel-haltige Arzneimittel:

AqVida GmbH, Bendalis GmbH, Bhardwaj GmbH, Ever Pharma GmbH, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Hexal AG, Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A./Hikma Pharma GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., MEDICOPHARM AG, onkovis GmbH, STADAPHARM GmbH, Teva GmbH.

- Docetaxel-haltige Arzneimittel:

AqVida GmbH, axicorp Pharma GmbH, Bendalis GmbH, Bhardwaj GmbH, Ever Pharma GmbH, Hexal AG, Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A./Hikma Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, MEDICOPHARM AG, onkovis GmbH, Orifarm GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Pharma Resources GmbH, ratiopharm GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/Sanofi Mature IP, STADAPHARM GmbH, Teva GmbH, Zentiva Pharma GmbH.

- Irinotecan-haltige Arzneimittel:

AqVida GmbH, Bendalis GmbH, Bhardwaj GmbH, Ever Pharma GmbH, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A./Hikma Pharma GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., onkovis GmbH, STADAPHARM GmbH, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH.

Diese Anlagen Version ist nicht mehr in Kraft.

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXXVII. Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom

1. Hinweise zur Anwendung von Bisphosphonaten bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

      Adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom

   b) Behandlungsziel:

      Therapie und Prävention von ossären Komplikationen beziehungsweise Verbesserung der Prognose hinsichtlich der Tumorerkrankung und rezidivfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

      Für die Prävention von ossären Komplikationen beziehungsweise die Verbesserung der Prognose hinsichtlich des Überlebens haben bei der vorliegenden Indikation keine Wirkstoffe aus der Gruppe der Bisphosphonate in Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung.

      Für Denosumab (Xgeva) liegt bei Patientinnen mit Mammakarzinom ohne Knochenmetastasen ebenfalls keine Zulassung vor.

   d) Spezielle Patientengruppe:

      Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom im Frühstadium

   e) Patientinnen, die nicht behandelt werden sollen:

      Es sind die in den gültigen Fachinformationen von

      Clodronat

      Ibandronat

      Pamidronat

      Zoledronat

      genannten jeweiligen Kontraindikationen und Warnhinweise zu beachten.

   f) Dosierung:

      Aus den ausgewerteten Studien lassen sich folgende Dosierungsempfehlungen ableiten:

      – Clodronat p.o. 1600 mg/d
      – Zoledronat i.v. 4 mg/6 m
      – Ibandronat p.o. 50 mg/d
      – Pamidronat p.o. (in oraler Form in Deutschland nicht verfügbar)

      Die Dosierung der genannten Wirkstoffe sollte jedoch patientenspezifisch unter Berücksichtigung aller relevanten medizinischen Aspekte und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien-Empfehlungen festgelegt werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

g) Behandlungsdauer:

Es ist eine Behandlungsdauer von maximal 5 Jahren angezeigt. Buchstabe f ist entsprechend zu beachten.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen abzubrechen.

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

Keine

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) beziehungsweise der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patientinnen und 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 Bisphosphonat-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

anwerina Deutschland GmbH, docpharm GmbH, Esteve Pharmaceuticals GmbH, HIKMA Farmacêutica (Portugal) S.A./Hikma Pharma GmbH, Juta Pharma GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., onkovis GmbH, ratiopharm GmbH, Teva B.V., Vipharm GmbH.

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXXVIII. Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren/Fibromatosen vom Desmoidtyp

1. Hinweise zur Anwendung von Sorafenib zur Behandlung von Desmoidtumoren/Fibromatosen vom Desmoidtyp gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

      Erwachsene mit fortgeschrittenen Desmoid-Tumoren, nachgewiesenem Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit

   b) Behandlungsziel:

      Rückbildung der Krankheitsmanifestationen, Linderung von Symptomen, Verhinderung der weiteren Krankheitsprogression

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

      Keine

   d) Spezielle Patientengruppe:

      Fortgeschrittene Desmoid-Tumoren mit nachgewiesenem Krankheitsprogress und Behandlungsbedürftigkeit

   e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

      Asymptomatische Patientinnen und Patienten ohne dokumentierten Krankheitsprogress

   f) Dosierung:

      Monotherapie mit 400 mg/Tag

      Dosisreduktion bei Toxizität auf 200 mg/Tag

   g) Behandlungsdauer:

      Die Behandlung sollte solange fortgesetzt werden wie sich ein Nutzen für die Patientin/den Patienten durch Rückbildung der Krankheitsmanifestation, Stabilisierung des Krankheitsbildes oder Symptomkontrolle ergibt; nach 6-12 Monaten kann ein Auslassversuch durchgeführt werden.

   h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

      Ein Abbruch der Behandlung sollte bei Progression oder beim Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen erfolgen, die nicht durch Dosismodifikation oder aktive Therapie von Nebenwirkungen kontrolliert werden können.

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

      Keine

      Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

j) Weitere Besonderheiten

Die Einleitung und Überwachung der Therapie soll von Fachärztinnen und Fachärzten für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Sorafenib-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 B.V., Bayer Aktiengesellschaft, BB Farma s.r.l., betapharm Arzneimittel GmbH, CC Pharma GmbH, docpharm GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, European Pharma B.V., kohlpharma GmbH, Mylan Germany GmbH, Orifarm GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, ratiopharm GmbH, Zentiva Pharma GmbH.

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

XXXIX. Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt

1. Hinweise zur Anwendung von Eplerenon bei primärem Hyperaldosteronismus (PA), wenn eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

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

      Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

   b) Behandlungsziel:

      Normalisierung von Blutdruck und PA-bedingter Hypokaliämie.

   c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

      Spironolacton

   d) Spezielle Patientengruppe:

      Erwachsene, bei denen eine Operation nicht angezeigt ist und für die eine Therapie mit Spironolacton nicht oder nicht mehr infrage kommt.

   e) Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

      Die in der Fachinformation von Eplerenon genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise sind zu beachten.

   f) Dosierung:

      Die Behandlung muss mit 25 mg zweimal täglich begonnen und soll unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels (siehe Fachinformation) auf die Dosis von 50 mg zweimal täglich gesteigert werden, vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen. Höhere Dosierungen als 100 mg erfordern regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels und der Kreatinin-Spiegel.

      Die maximale getestete Höchstdosis bei primärem Hyperaldosteronismus ist 300 mg täglich.

   g) Behandlungsdauer:

      Die Behandlung des PA ist eine Dauertherapie.

   h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

      Die Behandlung soll bei Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder bei fehlender Wirksamkeit abgebrochen werden.

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

      Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)/Nierenfunktion:

      Bei Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus liegt eine renale Hyperfiltration vor. Unter Einnahme von Eplerenon kann es zur Normalisierung der Hyperfiltration kommen, was zu einer Abnahme der GFR und zu einem Kreatininanstieg führen kann. Dies allein begründet nicht die Notwendigkeit zur Beendigung der Therapie mit Eplerenon.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und 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 Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Die Einleitung und Überwachung der Therapie von Eplerenon bei Patientinnen und Patienten mit PA soll Fachärztinnen und Fachärzten für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, für Innere Medizin und Kardiologie sowie für Innere Medizin und Nephrologie vorbehalten bleiben.

Eine regelhafte und ärztlich überwachte Kontrolle von Blutdruck, Serum-Kalium und Nierenfunktion muss gewährleistet sein.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

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

1 0 1 Carefarm GmbH, 1 A Pharma GmbH, AAA-Pharma GmbH, ACA Müller ADAG Pharma AG, Axicorp Pharma GmbH, B2B Medical GmbH, BB Farma s.r.l., CC Pharma GmbH, Docpharm GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Orifarm GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, ratiopharm GmbH, Viatris Pharma GmbH, Vivanta Generics s.r.o., Zentiva Pharma GmbH.

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

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

Teil B

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

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

XVI. Amitriptylin, Topiramat zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

XVII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei gebärfähigen Patientinnen

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.