

22.06.2018

Unser Zeichen
TV/GB**Dr. med. Thor Voigt**
Telefon 06132 77-8525
Telefax 06132 72-8525
E-Mail thor.voigt@
boehringer-ingelheim.comBinger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon 06132 77-0
Telefax 06132 72-0
www.boehringer-ingelheim.de**Actilyse® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-
bzw. Infusionslösung (Alteplase) bei akutem ischämischen Schlaganfall:
Wichtige Anwendungserweiterung bei Jugendlichen ≥ 16 Jahren**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG möchte Sie in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über die folgende wichtige Anwendungserweiterung von Actilyse® (Alteplase) bei Jugendlichen in der Indikation akuter ischämischer Schlaganfall informieren:

Zusammenfassung

- **Die Zulassung von Actilyse® zur Anwendung bei der Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei jugendlichen Patienten ≥ 16 Jahren wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 02.05.2018 erteilt.**
- **Grundlage für die Zulassung sind Daten aus einer Registerstudie ohne Vergleichsgruppe zu Schlaganfallpatienten im Alter von 16 – 17 Jahren mit bestätigter Alteplase-Therapie, die aus dem SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, ein unabhängiges internationales Register) stammen.**
- **Da Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Actilyse® bei der Behandlung von jugendlichen Patienten ≥ 16 Jahren mit akutem ischämischen Schlaganfall zurzeit noch immer begrenzt sind, wird empfohlen, sich unter <http://www.sitsinternational.org/> zu registrieren und Daten an das unabhängige SITS-Register zu übermitteln.**
- **Actilyse® ist bei Kindern unter 16 Jahren zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls kontraindiziert.**

Sitz Ingelheim am Rhein
Registerrichter Mainz
HR A 22206Deutsche Bank AG
BIC: DEUTDE5MXXX
IBAN:
DE46 5507 0040 0011 0320 00Komplementär
Boehringer Ingelheim
Deutschland GmbHGeschäftsführung
Stefan Rinn
(Vorsitzender)
Ralf Gorniak
Dr. Douglas Khoo
Christjan Knudsen
Andreas KrügerVorsitzender des Aufsichtsrates
Dr. Wolfgang BaikerSitz Ingelheim am Rhein
Registerrichter Mainz
HR B 23260

Weitere Informationen

- **Das SITS-Register ist ein unabhängiges, internationales, medizinisch-wissenschaftliches Schlaganfall-Netzwerk, das Daten von Behandlungsergebnissen von mit Actilyse® behandelten Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall sammelt. Dieses unabhängige Register steht allen interessierten Zentren/Krankenhäusern zur Verfügung, die nach der Online-Registrierung daran teilnehmen möchten.**
- **Vor der Behandlung eines jugendlichen Patienten ≥ 16 Jahren mit Actilyse® sind Stroke Mimics auszuschließen und die thromboembolische ischämische Läsion durch geeignete Neurobildgebungsverfahren zu bestätigen.**
- **Wenn die Anwendung von Actilyse® zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls bei Jugendlichen ≥ 16 Jahren erwogen wird, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung auf individueller Basis bei jedem Patienten vorzunehmen.**
- **Jugendliche ≥ 16 Jahren sind entsprechend den Anweisungen für Erwachsene in der Fachinformation zu behandeln.**

Informationen zum Arzneimittel sind der aktuellen Fachinformation
- verfügbar unter www.fachinfo.de - zu entnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen des oben genannten Arzneimittels an Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim, Tel. 0800 77 90 900 oder per E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de

oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, elektronisch über das Internet: <http://www.bfarm.de>>Pharmakovigilanz>Formulare, Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207.

Ansprechpartner im Unternehmen

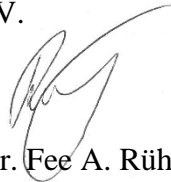
Wenn Sie noch Fragen haben oder weitere Informationen benötigen,
wenden Sie sich bitte an Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
Binger Straße 173, 55216 Ingelheim, Tel. 0800 77 90 900 oder per E-Mail:
info@boehringer-ingelheim.de.

Mit freundlichen Grüßen,

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
ppa. i.V.



Dr. Thor Voigt
Medizinischer Direktor Deutschland



Dr. Fee A. Rühmkorf
*Leiterin Pharmakovigilanz Deutschland /
med. Stufenplanbeauftragte*

Hintergrundinformationen zu den wissenschaftlichen Daten

Seit dem 02.05.2018 ist Actilyse® zusätzlich zur Behandlung von akuten Schlaganfällen bei Jugendlichen ≥ 16 Jahren zugelassen. Grundlage für die Indikationserweiterung sind Daten aus einer Registerstudie ohne Vergleichsgruppe zu Schlaganfallpatienten im Alter von 16 - 17 Jahren mit bestätigter Alteplase-Therapie, die aus dem SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Register, ein unabhängiges internationales Register) stammen. Zwischen 2003 und Ende 2017 wurden insgesamt 25 Patienten mit bestätigter Anwendung von Alteplase in der Altersgruppe 16 - 17 Jahre erfasst. Die mediane Alteplase-Dosis in dieser Altersgruppe betrug 0,9 mg/kg (0,83 - 0,99 mg/kg). Bei 23 von 25 Patienten wurde die Behandlung innerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Auftreten der ersten Schlaganfallsymptome eingeleitet. Bei den meisten Patienten lag ein mittelschwerer oder ein mittelschwerer bis schwerer Schlaganfall mit einem medianen NIHSS-Ausgangswert von 9,0 vor (1 - 30).

Bei 21 von 25 Patienten waren mRS-Scores am Tag 90 vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt wiesen 14 von 21 Patienten einen mRS-Score von 0-1 auf (keine Symptome oder keine wesentliche Behinderung), und 5 Patienten hatten mRS=2 (leichte Behinderung). Bei einem Patienten wurden mittelschwere Behinderung (mRS = 4; n = 1) berichtet, und ein Patient verstarb innerhalb von 7 Tagen (n = 1). Bei 4 Patienten war kein mRS-Score am Tag 90 angegeben. Laut den letzten verfügbaren Informationen hatten 2 dieser 4 Patienten am Tag 7 mRS=2. 2 der 4 Patienten berichteten am Tag 7 über eine eindeutige allgemeine Verbesserung.

Bei keinem der 25 Patienten in der Alterskategorie 16 - 17 Jahre waren symptomatische intrazerebrale Blutungen (sICB, ICB-Typ PH2) aufgetreten. Bei 5 von 23 Patienten mit entsprechenden vorliegenden Daten entwickelte sich nach der Alteplase-Behandlung ein Hirnödem. Bei 4 von 5 Patienten mit Hirnödem wurde entweder ein mRS zwischen 0 und 2 am Tag 90 angegeben oder sie zeigten am Tag 7 nach der Behandlung eine allgemeine Verbesserung. Bei einem Patienten wurde am Tag 90 mRS=4 (mittelschwere bis schwere Behinderung) angegeben. Keiner dieser Fälle verlief tödlich.

Obwohl die geringe Fallzahl keine statistische Analyse zulässt, zeigen die Gesamtergebnisse eine positive Tendenz, wobei diese Patienten die entsprechende Dosis für Erwachsene erhalten hatten. Im Vergleich zu Erwachsenen lassen die Daten kein erhöhtes Risiko für symptomatische intrazerebrale Blutungen oder Ödeme erkennen.

Weitere ausführliche Informationen sind in der aktuellen Fachinformation zu finden.

SITS-Register und Aufruf zur Datenerfassung bei pädiatrischen Patienten

Da zum derzeitigen Zeitpunkt nur wenige Daten vorliegen, sind Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) der Meinung, dass eine weitere strukturierte Datenerfassung erforderlich ist, die in einem geregelteren Umfeld erfolgt als dies bei der Sammlung von Spontanberichten der Fall ist. SITS ist eine Initiative eines unabhängigen, internationalen, medizinisch-wissenschaftlichen Schlaganfall-Netzwerks, das sich für eine sehr gute Qualität bei der Akutbehandlung und Sekundärprävention von Schlaganfällen einsetzt sowie die Durchführung klinischer Studien unterstützt. Prüfärzte, die an ECASS (*European-Australian randomised stroke thrombolysis studies*) teilnahmen, gründeten 1996 die SITS-Initiative. Seitdem hat SITS seine Forschungsplattform entwickelt, um eine Nachbeobachtung anderer evidenzbasierter Behandlungen von akuten Schlaganfällen wie etwa Thrombektomie sowie die Sekundärprävention zu ermöglichen.

Heute ist das Register in mehr als 80 Ländern auf fünf Kontinenten aktiv, was SITS zu einem weltweit führenden Schlaganfall-Netzwerk macht. Das SITS-Register ist kostenlos und steht allen Krankenhäusern oder Kliniken zur Verfügung, die Patienten mit TIA und Schlaganfällen aufnehmen und behandeln. Dabei sind die Anzahl der aufgenommenen Patienten, die Patientenkapazität sowie das Vorhandensein einer Schlaganfall-Spezialstation nicht von Bedeutung. Jeder, der ein neues Zentrum im Register anmelden möchte, muss ein zugelassener Arzt sein, der die Schlaganfall-Spezialstation leitet und/oder die Klinik vertritt. Diese Person sollte vom medizinischen Leiter der Abteilung ernannt werden und wird das Krankenhaus/die Klinik in allen mit SITS in Verbindung stehenden Belangen repräsentieren. Jeder Mitarbeiter eines Studienzentrums kann SITS ebenfalls beitreten. Wenn Sie oder Ihre Einrichtung Actilyse® bei jugendlichen Patienten ≥ 16 Jahren zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls verwenden oder dies vorhaben, rufen Sie bitte die SITS-Homepage unter <http://www.sitsinternational.org/> auf und folgen Sie entweder dem Link „Join SITS“ in der oberen rechten Ecke oder loggen Sie sich ein und geben Sie Ihre Daten in die Datenbank ein. Wenn Sie neu im SITS-Register sind, folgen Sie den Anweisungen auf der Homepage, die Sie durch den Registrierungsprozess führen und Sie beim Anmeldeverfahren und bei der Dateneingabe unterstützen werden.