



Ufficio Qualità dei Prodotti
e Contrasto al Crimine Farmaceutico

Spett.le **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A**,
Via Vezza d'Oglio n.3
20139, Milano
e

**Assessorati alla Sanità presso
le Regioni e le Province Autonome
LORO SEDI**

**OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE E ALLA DISTRIBUZIONE GRATUITA DEL
MEDICINALE "ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for recon-
stitution"**

Si trasmette in allegato la determinazione AIFA PQ-PhCC n. **20/2023**, con la quale la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A**, titolare AIC (codice SIS 1436) del medicinale Actilyse "50 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione- 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 50 ml" (AIC 026533048), è stata autorizzata a importare e a distribuire il medicinale in oggetto.

Ai fini del monitoraggio della distribuzione del medicinale, come disposto nella allegata determinazione, preme rammentare che **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A**, è tenuta a comunicare allo scrivente Ufficio la data a partire dalla quale il prodotto importato risulterà disponibile presso il proprio magazzino e pronto alla distribuzione; inoltre, codesta Azienda e gli Assessorati dovranno trasmettere ad AIFA, in formato Excel, i dati riepilogativi delle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite.

Si invita a darne massima diffusione alle strutture interessate.

Il Dirigente

Domenico Di Giorgio

Si richiama l'attenzione alla sezione del portale AIFA dedicata alle carenze dei medicinali, consultabile all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-carenti>

Le richieste di autorizzazione dovranno essere inviate all'indirizzo PEC qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it



UFFICIO QUALITÀ DEI PRODOTTI E CONTRASTO AL CRIMINE FARMACEUTICO

DETERMINAZIONE AIFA PQ-PhCC n. 20/2023

AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE E ALLA DISTRIBUZIONE GRATUITA DEL MEDICINALE "ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution"

IL DIRIGENTE

Visti gli articoli 8 e 9 del D.Lgs. 30 luglio 1999, n. 300 e s.m.i.;

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella Legge 24 novembre 2003, n. 326, con il quale è stata istituita l'Agenzia Italiana del Farmaco – di seguito "AIFA";

Visto il D.Lgs. 30 marzo 2001, n. 165 e s.m.i.;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana-- serie generale -- n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determinazione direttoriale n. 1314 del 23 settembre 2016, con la quale è stato conferito al Dott. Domenico Di Giorgio l'incarico di dirigente *ad interim* dell'Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico con decorrenza dal 01/10/2016;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Visto il R.D. 27 luglio 1934, n. 1265, recante il Testo Unico delle leggi sanitarie;

Visto il D.M. 11 febbraio 1997, concernente le modalità di importazione di specialità registrate all'estero e s.m. i., fatto salvo dall'art. 158, comma 6, del D.L.vo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.;

Visto il D.M. 11 maggio 2001 riguardante la **Definizione di procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali nel mercato nazionale;**

Visto il D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il D.M. 2 dicembre 2016, concernente *Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti*" e successive modifiche e integrazione (GU Serie Generale n.131 del 08-06-2018);

Viste le note prot. AIFA n. 33415 del 21/03/2022 e prot. AIFA n. 102198 del 08/09/2022 con la quale la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, ha comunicato, in ottemperanza all'art. 2 del D.M. 11/05/2001, lo stato di carenza sul mercato nazionale del medicinale **"ACTILYSE 50 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione, 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 50 ml" AIC 026533048;**

Accertato lo stato di carenza dei medicinali a base di Alteplase nel normale circuito distributivo a livello nazionale;

Vista l'istanza presentata dalla **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, in atti prot. AIFA n. 31089 del 09/03/2023, con la quale è stata richiesta all'Ufficio PQ-PhCC l'autorizzazione all'importazione e alla distribuzione a titolo gratuito, nell'ambito di una donazione, delle confezioni del medicinale **"ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution"** in confezionamento in lingua **inglese** al fine di consentire l'approvvigionamento agli Assessorati alla Sanità;

Premesso che:

- i flaconi utilizzati per la produzione delle confezioni di **"ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution"**, sono stati prodotti in accordo a quanto approvato da FDA e inizialmente destinati ai mercati USA e Canada;

- tali flaconi, non etichettati né confezionati, sono stati trasferiti all'officina Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Birkendorfer Str. 65, 88400 Biberach an der Riß - Biberach (Germania) dove sono stati etichettati e confezionati come **"ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution"** e dove ne è stata eseguita la certificazione per l'immissione sul mercato;

Considerati la documentazione fornita da **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.** e il Risk Assessment rilasciato dall’Autorità regolatoria tedesca BfArM (Reference Member State nella procedura di MRP di Actilyse) e condiviso con le Autorità regolatorie degli Stati Membri destinatari della donazione delle confezioni di **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** (Italia, Francia, Spagna);

Acquisita l’evidenza da parte di **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.** che il medicinale **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** e il medicinale attualmente registrato in Italia Actilyse con A.I.C. n. 026533048 contengono entrambi lo stesso principio attivo (Alteplase), nello stesso dosaggio (50 mg), e i seguenti eccipienti: L-arginina, Acido fosforico e Polisorbato 80.

Considerato che la qualità di ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution è da considerarsi equivalente a quella del medicinale Actilyse con A.I.C. n. 026533048, attualmente registrato in Italia;

adotta la seguente

DETERMINAZIONE

la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, è autorizzata a importare e a distribuire il medicinale:

- ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution

n. 148 confezioni; n. Lotto 004934-1; scadenza 30/09/2023;

n. 2021 confezioni; n. Lotto 004935-2; scadenza 30/09/2023;

n. 242 confezioni; n. Lotto 005248-1; scadenza 31/12/2023;

n. 2570 confezioni; n. Lotto 201290; scadenza 31/01/2025;

in confezionamento in lingua inglese.

I suddetti lotti sono stati prodotti nel sito **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**, Birkendorfer Str. 65, 88400 Biberach an der Riß - Biberach (Germania) (produzione flacone polvere, confezionamento secondario e rilascio).

Il medicinale **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** viene fornito senza acqua sterile per preparazioni iniettabili, senza siringa e senza l’ago necessari per la ricostituzione.

Le confezioni del medicinale importate saranno distribuite sotto la piena responsabilità di **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A** e delle Persone Qualificate che ne hanno certificato il rilascio sul mercato.

Le confezioni del medicinale “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**”, rese disponibili da **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.** nell’ambito della donazione, sono fornite gratuitamente agli Assessorati Regionali e alle Province Autonome secondo il piano di ripartizione, in allegato 1, valutato sulla base dei fabbisogni calcolati dalla media di acquisti di Actilyse negli anni 2021 e 2022, e donate a specifici centri selezionati dagli Assessorati delle Regioni/Province Autonome.

La **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A**, dovrà far pervenire almeno un foglietto illustrativo in lingua italiana a ciascuna struttura ricevente il farmaco e una nota informativa concordata con lo scrivente Ufficio.

Relativamente al confezionamento secondario, si riportano:

- a) in allegato 2 il fac-simile del foglietto illustrativo in inglese di “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**”;
- b) in allegato 3 il fac-simile dell’etichetta di “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**”;
- c) In allegato 4 il fac-simile dell’astuccio di “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**”;

Per le indicazioni, l’utilizzo e per le istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione del medicinale i medici dovranno fare riferimento al foglietto illustrativo in lingua inglese fornito in ciascuna confezione e alla versione dello stesso in italiano (allegato 5), che viene fornito da **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.** ad ogni struttura.

In tabella 1 si fornisce una sintesi delle principali differenze nella forma farmaceutica e nelle specifiche cliniche tra “**ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**” e “**ACTILYSE 50 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione, 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 50 ml**” AIC 026533048. Tali informazioni saranno inoltre contenute in una specifica lettera informativa che sarà inviata da **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A** agli operatori sanitari dei centri riceventi il prodotto.

| Tabella 1- Principali differenze nella forma farmaceutica e nelle specifiche cliniche | | |
|--|--|---|
| | ALTEPLASE 50 mg | ACTILYSE® 50mg |
| Acqua sterile per preparazioni iniettabili | ALTEPLASE 50 mg viene fornito senza acqua sterile per preparazioni iniettabili, senza siringa e senza l'ago necessari per la ricostituzione. | Inclusa nella confezione |
| Cannula di trasferimento | Non inclusa nella confezione | Inclusa nella confezione |
| Trattamento iniziale per l'ictus ischemico acuto | Iniziare il trattamento per l'ictus ischemico acuto il prima possibile e comunque entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi | Iniziare il trattamento per l'ictus ischemico acuto il prima possibile e comunque entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi |
| Utilizzo clinico in pediatria | La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite | Non indicato nel trattamento dell'ictus ischemico acuto nei bambini di età inferiore a 16 anni |
| Stabilità dopo ricostituzione | Se conservato a una temperatura compresa tra 2 e 30°C, Alteplase 50 mg può essere utilizzato entro 8 ore dalla ricostituzione. Eliminare qualsiasi soluzione inutilizzata al termine della somministrazione. | La soluzione ricostituita ha dimostrato di essere stabile per 24 ore a 2 °C – 8 °C e per 8 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. |

Il medicinale del quale si autorizza l'importazione deve:

- essere preparato in conformità a quanto previsto dalle Norme di Buona Fabbricazione (GMP).
- essere fornito agli Assessorati, o direttamente ai centri identificati da questi, a titolo gratuito.
- essere distribuito nel rispetto delle Norme di Buona Distribuzione dei medicinali (GDP).

Le confezioni di **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** potranno essere depositate, in Italia, unicamente presso il magazzino di seguito indicato:

- **Chiapparoli Logistica SPA, sito in Via Cascina Nuova, Livraga (LO).**

L'autorizzazione alla distribuzione viene rilasciata a condizione che siano soddisfatti i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia analoghi a quelli dei medicinali registrati in Italia.

Ai sensi dell'art. 5 del D.M. 11 maggio 2001, agli Assessorati alla Sanità presso le Regioni e le Province Autonome è rilasciata, fino a diverse indicazioni al riguardo, *“temporanea autorizzazione”* a ricevere il medicinale **“ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution”** in confezionamento in **lingua inglese**, importato dalla **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, allo scopo di assicurare l'accesso alle cure dei propri pazienti.

Ai fini del monitoraggio della distribuzione del medicinale:

- la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, è tenuta a comunicare, allo scrivente ufficio: farmacicarenti@aifa.gov.it, la data in cui prodotto importato risulterà disponibile presso il proprio magazzino e pronto alla distribuzione;
- la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, e gli Assessorati sono tenuti a trasmettere ad AIFA, in formato Excel come da fac-simile allegato, i dati riepilogativi delle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite al 30 giugno e al 31 dicembre.
- la **Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.**, **è tenuta a comunicare i dati riepilogativi non appena le scorte importate in base alla presente determinazione saranno esaurite.**

La presente autorizzazione all'importazione ha **validità di mesi DODICI (12)**, rinnovabili, e potrà essere revocata in qualsiasi momento per motivazioni, circostanze e fattori diversi dagli attuali, che potrebbero determinarsi per variazioni dello stato di carenza o che potrebbero risultare in contrasto con gli interessi della collettività e la tutela della salute pubblica.

Roma, 21 Marzo 2023

Il Dirigente

Domenico Di Giorgio

Allegati alla presente determinazione:

- **Allegato 1:** Piano di ripartizione delle confezioni importate di **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 2:** fac-simile foglietto illustrativo in inglese di **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 3:** fac-simile etichetta flaconi **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 4:** fac-simile astuccio **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 5:** foglietto illustrativo in italiano di **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 6:** Comunicazione agli operatori sanitari riceventi **ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution**
- **Allegato 7:** fac-simile per il riepilogo dei dati relativi alle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite al 30 giugno e al 31 dicembre.

ALLEGATO 1

Piano di ripartizione delle confezioni di “ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution” nell’ambito della donazione alle Regioni e Province Autonome da parte di Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

| Regione/Provincia autonoma | Numero confezioni |
|----------------------------|-------------------|
| Abruzzo | 132 |
| Basilicata | 11 |
| Calabria | 86 |
| Campania | 285 |
| Emilia-Romagna | 498 |
| Friuli-Venezia Giulia | 154 |
| Lazio | 382 |
| Liguria | 211 |
| Lombardia | 835 |
| Marche | 132 |
| Molise | 19 |
| Piemonte | 402 |
| Puglia | 209 |
| Sardegna | 144 |
| Sicilia | 256 |
| Toscana | 465 |
| P.A. Bolzano | 85 |
| P.A. Trento | 31 |
| Umbria | 86 |
| Valle d'Aosta/Vallée | 19 |
| Veneto | 539 |
| totale | 4.981 |

plus intravenous (IV) heparin (n = 10,396); Streptokinase (1.5 million units over 60 minutes) plus IV heparin (SK [IV], n = 10,410); Streptokinase plus subcutaneous (SQ) heparin (SK [SQ] n= 9841). A fourth regimen combined Alteplase and Streptokinase (n = 10,374). All patients received 160 mg chewable aspirin administered as soon as possible, followed by 160-325 mg daily. Bolus IV heparin 5000 U was initiated as soon as possible, followed by a 1000 U/hour continuous IV infusion for at least 48 hours; subsequent heparin therapy was at the physician's discretion. Heparin SQ 12,500 U was administered 4 hours after initiation of SK therapy, followed by 12,500 U twice daily for 7 days or until discharge, whichever came first. Many of the patients randomized to receive SQ heparin received some IV heparin, usually in response to recurrent chest pain and/or the need for a medical procedure. Some received IV heparin on arrival to the emergency room prior to enrollment and randomization.

Key results from Study 3 are shown in Table 8. The incidence of 30-day mortality for Alteplase accelerated infusion was 1.0% lower than for either Streptokinase plus heparin regimen. The incidence of combined 30-day mortality or nonfatal stroke for the Alteplase accelerated infusion was 1.0% lower than for SK (IV) and 0.8% lower than for SK (SQ).

Table 8 Efficacy and Safety Results for Study 3

| Event | Accelerated Alteplase | SK (IV) | p-Value* | SK (SQ) | p-Value* |
|-------------------------------------|-----------------------|---------|----------|---------|----------|
| 30-Day Mortality | 6.3% | 7.3% | 0.003 | 7.3% | 0.007 |
| 30-Day Mortality or Nonfatal Stroke | 7.2% | 8.2% | 0.006 | 8.0% | 0.036 |
| 24-Hour Mortality | 2.4% | 2.9% | 0.009 | 2.8% | 0.029 |
| Any Stroke | 1.6% | 1.4% | 0.32 | 1.2% | 0.03 |
| Intracerebral Hemorrhage | 0.7% | 0.6% | 0.22 | 0.5% | 0.02 |

* Two-tailed p-value is for comparison of Accelerated Alteplase to the respective SK control arm.

Subgroup analysis of patients by age, infarct location, time from symptom onset to thrombolytic treatment, and treatment in the U.S. or elsewhere showed consistently lower 30-day mortality on Alteplase.

For patients who were over 75 years of age, a predefined subgroup consisting of 12% of patients enrolled, the incidence of stroke was 4.0% for the Alteplase accelerated infusion group, 2.8% for SK (IV), and 3.2% for SK (SQ); the incidence of combined 30day mortality or nonfatal stroke was 20.6% for accelerated infusion of Alteplase, 21.5% for SK (IV), and 22.0% for SK (SQ).

3-Hour Infusion in AMI Patients

In a double-blind, randomized trial (n = 138) comparing 3-hour infusion of Alteplase to placebo (Study 4), patients infused with Alteplase within 4 hours of onset of symptoms experienced improved left ventricular function at Day 10 compared to the placebo group, when ejection fraction was measured by gated blood pool scan (53.2% vs. 46.4%, p = 0.018). Relative to baseline (Day 1) values, the net changes in ejection fraction were + 3.6% and -4.7% for the treated and placebo groups, respectively (p = 0.0001). The treated group had a reduced incidence of clinical heart failure (14%) compared to the placebo group (33%) (p = 0.009).

In a double-blind, randomized trial (n = 5013) comparing 3-hour infusion of Alteplase to placebo (Study 5), patients infused with Alteplase within 5 hours of AMI symptom onset experienced improved 30-day survival compared to the placebo arm. At 1 month, the overall mortality rates were 7.2% for the Alteplase group and 9.8% for the placebo group (p = 0.001). At 6 months, the overall mortality rate for Alteplase treated patients was 10.4% compared to the placebo arm (13.1%, p = 0.008).

14.3 Acute Massive Pulmonary Embolism (PE)

Study 6 was a comparative randomized trial (n = 45) in which 59% of patients (n = 22) treated with Alteplase (100 mg over 2 hours) experienced moderate or marked lysis of pulmonary emboli when assessed by pulmonary angiography 2 hours after treatment initiation. Alteplase treated patients also experienced a significant reduction in pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension within 2 hours of treatment (p = 0.003). Pulmonary perfusion at 24 hours, as assessed by radionuclide scan, was significantly improved (p = 0.002).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Alteplase 50 mg is supplied as a sterile, lyophilized powder in 50 mg single-dose vials containing vacuum.

Each Alteplase 50 mg vial (29 million IU) is supplied as a sterile, lyophilized powder single dose vial. Please use sterile water for injection and needles readily available at the hospital or emergency sites for reconstitution as described above [see section *Alteplase 50 mg Reconstitution and Administration Instructions (2.4)*].

16.2 Stability and Storage

Store lyophilized Alteplase 50 mg at controlled room temperature not to exceed 30°C, or under refrigeration at 2° to 8°C. Protect the lyophilized material during extended storage from excessive exposure to light. If stored between 2-30°C, Alteplase 50 mg may be used within 8 hours following reconstitution. Discard any unused solution after administration is complete.

Do not use beyond the expiration date stamped on the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Following Alteplase 50 mg administration, patients are at increased risk of bleeding internally or externally. Advise patients to contact a health-care professional if they experience symptoms or signs consistent with bleeding (e.g., unusual bruising, pink or brown urine, red or black or tarry stools, coughing up blood, vomiting blood or blood that looks like coffee grounds), headache, or stroke symptoms. This includes any possible side effects not listed in this Product Information.

The patients can also report side effects directly via the following national reporting system listed below. By reporting side effects the patients can help provide more information on the safety of this medicine.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

España
Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

France
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

Italia
Agenzia Italiana del Farmaco
Site web:
<https://www.alfa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

This product is a donation and not intended for commercial purposes.

Distributed by:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

For any information about this medicine please contact the corresponding local representative:

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900


España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Alteplase 50 mg lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution

50 mg (29 MIU) alteplase.




Read the package leaflet before use.
Intravenous use.

Lot 123456A

EXP MM YYYY

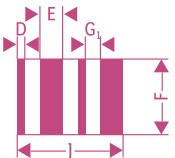
500354-01



| File information | | Mandatory in | |
|------------------------|--|--------------|-----------|
| | | TD | Printfile |
| Issue date of TD: | 05.07.2022 | Yes | Yes |
| PPM SKU: | P056244 | No | Yes |
| PPM SKU version: | 001 | No | Yes |
| Issue date of artwork: | 06/Feb/2023 | No | Yes |
| Print colors: | Pan Black | No | Yes |
| Mat. No. Pack. Site: | 500354-01 | No | Yes |
| Min. font size: | 8 pt | | |
| Legend case version: | V5.0 01/Jan/2021 (please do not change or remove it) | | |
| p2e: | 116932 | | |

In-process control code specification

Technical information
Control Code Type:
Laetus Code



| | | |
|------|----------------|-----|
| MASS | D | 0.5 |
| MASS | E | 1.5 |
| MASS | F | 5.0 |
| MASS | G ₁ | 1.0 |

| Technical colours - not for printing | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|-------------------|--|
| BI-Diecut-Legendcase | Free area | BI-Online data guide | BI-Lacquer-free | BI-Braille | |
| BI-Function-varnish | BI-Spot-varnish | BI-Embossing low | BI-Embossing medium | BI-Embossing high | |

Variable data & coding information

| | | | |
|------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| a = Batch number | b = Expiry date | c = Manufacturing date | d = Price/Sample/Clinic |
| e = GTIN, NTIN, Product Code | f = Serial number | - | - |


Positioning of prefixes and example of variable data
These are just examples, format of date will always be in accordance to valid DaCoR.

| | | | |
|---------|---------|---------|--------------------|
| Batch | Mfg. | Exp. | ----- Preprint |
| 123456A | MM YYYY | MM YYYY | ----- Online print |

Additional Requirements of Packaging site

| | |
|------------------------------|------------|
| Template name: BIO-LA_105x38 | Index: 2.0 |
|------------------------------|------------|

Only for BI-internal use, Template according to Drawing no.:



Diecut/Dimension-Frame have to stay visible in artwork for review purposes.
It has to stay on "Diecut-Legendcase"-Layer.



| File information | | Mandatory in | |
|------------------------|--|--------------|-----------|
| | | TD | Printfile |
| Issue date of TD: | 09.01.2023 | Yes | Yes |
| PPM SKU: | P056246 | No | Yes |
| PPM SKU version: | 002 | No | Yes |
| Issue date of artwork: | 22/Feb/2023 | No | Yes |
| Print colors: | Pan Black Pan 485 | No | Yes |
| Mat. No. Pack. Site: | 500353-02 | No | Yes |
| Min. font size: | 7 pt | | |
| Legend case version: | V5.0 01/Jan/2021 (please do not change or remove it) | | |
| p2e: | 117234 | | |

| Technical colours - not for printing | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| BI-Diecut-Legendcase | Free area | BI-Online data guide | BI-Braille | BI-Lacquer-free |
| BI-Function-varnish | BI-Spot-varnish | BI-Embossing low | BI-Embossing medium | BI-Embossing high |

| In-process control specification | |
|----------------------------------|-------------|
| Technical information | |
| control code type: 128 a | |
| | |
| Measure A | 8,5 - 15 mm |
| Measure B | max. 48 mm |

| Variable data & coding information | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|--|-----------|----------------|--------|----------------|-------|--------|-------------|------------|----------|------------|--------------|
| a = Batch number | b = Expiry date | c = Manufacturing date | d = Price | | | | | | | | | | |
| e = GTIN, NTIN, Product Code | f = Serial number | - | - | | | | | | | | | | |
| Positioning of prefixes and example of variable data These are just examples, format of date will always be in accordance to valid DaCoR. | | | | | | | | | | | | | |
| Preprint | | <table border="1"> <tr> <td>GTIN</td> <td>00305970100614</td> </tr> <tr> <td>Serial</td> <td>12345678901234</td> </tr> <tr> <td>Batch</td> <td>123456</td> </tr> <tr> <td>Expiry Date</td> <td>31/12/2017</td> </tr> <tr> <td>Mfg.Date</td> <td>31/12/2015</td> </tr> </table> | GTIN | 00305970100614 | Serial | 12345678901234 | Batch | 123456 | Expiry Date | 31/12/2017 | Mfg.Date | 31/12/2015 | Online print |
| GTIN | 00305970100614 | | | | | | | | | | | | |
| Serial | 12345678901234 | | | | | | | | | | | | |
| Batch | 123456 | | | | | | | | | | | | |
| Expiry Date | 31/12/2017 | | | | | | | | | | | | |
| Mfg.Date | 31/12/2015 | | | | | | | | | | | | |

| Additional requirements of packaging site | |
|--|------------|
| Template name: BIO-FB_69x83x49,5_PSS_Var2 | Index: 1.0 |
| Only for BI-internal use, Template according to Drawing No.: | |
| Bleed over laping 1.5 mm | |



Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

All'attenzione di medici specialisti e a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella preparazione ed utilizzo di ACTILYSE

MMM AAAA

Oggetto: Aggiornamento sul piano di contingentamento del medicinale Actilyse® - Fornitura supplementare, temporanea, limitata, di flaconcini di alteplase per l'uso ospedaliero in Italia

Nell'ambito del nostro costante impegno volto a gestire e mitigare l'impatto delle restrizioni delle forniture di ACTILYSE® nell'Unione Europea e in altri territori, con la presente Vi informiamo che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato la distribuzione di una fornitura supplementare, temporanea, limitata di flaconcini di **ALTEPLASE 50 mg** - originariamente approvati e riservati all'utilizzo in USA e Canada - destinati esclusivamente alle strutture ospedaliere in Italia, in aggiunta a quanto previsto per Francia, Spagna e Germania.

Quanto sopra contribuirà a ridurre potenziali carenze nella fornitura di ACTILYSE® a beneficio dei pazienti nell'Unione Europea e in altri territori. **ALTEPLASE 50 mg** è oggetto di donazione e non si intende destinato a scopi commerciali.

Dettagli e confezionamento del prodotto

Il prodotto fornito è etichettato come **ALTEPLASE 50 mg**:

ALTEPLASE 50 mg contiene come principio attivo alteplase. Si precisa che *anche* ACTILYSE® prodotto da Boehringer Ingelheim contiene alteplase; tuttavia, i due prodotti hanno un proprio ed unico aspetto per quanto riguarda il flaconcino, il tappo e peculiarità del principio attivo. Inoltre, ci sono lievi differenze nelle raccomandazioni presenti nelle informazioni di prodotto, incluse le indicazioni ed eleggibilità dei pazienti.

Prima dell'utilizzo, si prega di fare riferimento al foglio informativo di **ALTEPLASE 50 mg** per i dettagli completi.

La tabella seguente fornisce una sintesi delle principali differenze nella forma farmaceutica e nelle specifiche cliniche tra **ALTEPLASE 50 mg** e ACTILYSE® 50 mg.

Sede Legale e Amministrativa:
Via Vezza d'Oglio n.3 - 20139
Milano
Tel. 0253551
Fax 025355222

Capitale Sociale: Euro
24.260.040,00 int. Vers.
Codice Fiscale e numero di
Iscrizione al Registro Imprese
Milano 00421210485
Partita IVA 00421210485
REA n°1370160
PEC:BITSPA@legalmail.it
www.boehringer-ingelheim.it
Codice destinatario per
fatturazione elettronica: ZS100U1

Società soggetta all'attività di
direzione e coordinamento della
C.H. Boehringer Sohn AG & Co.KG
Società con socio unico

Per maggiori informazioni visitare il sito web
<https://www.alteplase50mg-electronicproductinfo.com>



| | ALTEPLASE 50 mg | ACTILYSE® 50mg |
|---|---|--|
| Dosaggio | alteplase 50 mg | alteplase 50 mg |
| Acqua sterile per preparazioni iniettabili | ALTEPLASE 50 mg viene fornito senza acqua sterile per preparazioni iniettabili, senza siringa e senza l'ago necessari per la ricostituzione: essi devono essere reperiti localmente presso il centro ospedaliero. È pertanto fortemente raccomandata la preparazione anticipata di kit contenenti una siringa, un ago e acqua sterile per preparazioni iniettabili al fine di assicurare un utilizzo immediato del medicinale. | Inclusa nella confezione |
| Cannula di trasferimento | Non inclusa nella confezione (per il trasferimento utilizzare un ago reperito presso il centro ospedaliero) | Inclusa nella confezione |
| Trattamento iniziale per l'ictus ischemico acuto | Iniziare il trattamento per l'ictus ischemico acuto il prima possibile e comunque entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi | Iniziare il trattamento per l'ictus ischemico acuto il prima possibile e comunque entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi |
| Utilizzo clinico in pediatria | La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite | Non indicato nel trattamento dell'ictus ischemico acuto nei bambini di età inferiore a 16 anni |
| Stabilità dopo ricostituzione | Se conservato a una temperatura compresa tra 2 e 30°C, Alteplase 50 mg può essere utilizzato entro 8 ore dalla ricostituzione. Eliminare qualsiasi soluzione inutilizzata al termine della somministrazione. | La soluzione ricostituita ha dimostrato di essere stabile per 24 ore a 2 °C – 8 °C e per 8 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. |



In qualsiasi caso, la manipolazione e l'utilizzo clinico di **ALTEPLASE 50 mg** deve avvenire in accordo alle informazioni presenti sul foglio illustrativo, incluso quanto segue:

- Non aggiungere altri medicinali a soluzioni per infusione contenenti **ALTEPLASE 50 mg**.
- Se per un paziente è necessario un dosaggio maggiore di 50 mg di alteplase, aggiungere alla soluzione ricostituita ottenuta da un flaconcino di **ALTEPLASE 50 mg** un appropriato volume di soluzione ricostituita ottenuta da un secondo flaconcino di **ALTEPLASE 50 mg**
- Non sono disponibili dati a supporto della combinazione di ACTILYSE® e **ALTEPLASE 50 mg** in un'unica somministrazione.

Per pronto riferimento il foglio illustrativo è allegato a questa lettera, incluso nella confezione e accessibile tramite QR Code stampato sulla scatola.

Periodo di validità del prodotto

Alcuni dei flaconcini di **ALTEPLASE 50 mg** presentano una data di scadenza ravvicinata, a settembre 2023. Chiediamo a ospedali e operatori sanitari di verificare attentamente le date di scadenza per ottimizzare l'utilizzo di questa fornitura addizionale di **ALTEPLASE 50 mg** nel modo più efficiente possibile, utilizzando in via prioritaria il prodotto a scadenza più ravvicinata.

Gestione dei reclami e comunicazioni in materia di sicurezza

In caso di eventi avversi o reclami sul prodotto, si rimanda ai dati di contatto riportati nelle informazioni sul prodotto relative ad **ALTEPLASE 50 mg**. Si prega di fornire anche il nome "ALTEPLASE 50 mg", così come il numero di lotto e la data di scadenza di **ALTEPLASE 50 mg** ai fini della tracciabilità.

Misure di mitigazione in atto

Parallelamente allo stanziamento di questa fornitura supplementare di alteplase, Boehringer Ingelheim, in linea con i principi di equità di allocazione, continua ad impiegare ogni sforzo per migliorare la situazione di carenza di approvvigionamento nel breve termine, e assicurare la fornitura nel medio e lungo termine, affinché i pazienti possano essere trattati con i medicinali trombolitici di cui hanno bisogno.

La collaborazione con gli ospedali e gli operatori sanitari è fondamentale per sostenere la nostra gestione degli approvvigionamenti di alteplase e mitigare l'impatto che ciò può avere sui vostri pazienti.

Informazioni di contatto

Per ulteriori informazioni, si prega di fare riferimento a
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1; 800.582.694
medical-information-italia-@boehringeringelheim.com

Per maggiori informazioni visitare il sito web
<https://www.alteplase50mg-electronicproductinfo.com>



ALLEGATO 7

Spett.le
Agenzia Italiana del Farmaco
Ufficio Qualità dei Prodotti
e Contrasto al Crimine Farmaceutico
Via del Tritone, 181
00187 Roma
PEC: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it

DATI RIEPILOGATIVI DELLE CONFEZIONI DI MEDICINALE: "ALTEPLASE 50 MG (alteplase) Lyophilized powder in single dose vial for reconstitution" autorizzate all'importazione e alla distribuzione con determinazione AIFA PQ-PhCC n. 20/2023

AGGIORNATI AL __/__/20__

| Regione | A.S.L./A.O. | Struttura sanitaria | Descrizione prodotto | Quantità | Costo |
|----------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |