



Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim
Deutschland

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Zulassung von Arzneimitteln nach §§ 21 ff. AMG

Arzneimittelname	Zulassungsnummer	Wirkstoff
Actilyse Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung	42414.00.00	Alteplase

Hier: Erteilung einer Gestattung nach § 4 Absatz 1 und Absatz 5 Medizinischer Bedarf
Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV)

Sehr geehrte Damen und Herren,
das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erlässt auf Ihren Antrag vom
14.02.2023 folgenden

Bescheid:

1. Für die oben genannten Arzneimittel wird abweichend von §§ 10 und 11 AMG angeordnet, dass das in Rede stehende Arzneimittel mit englischsprachiger Kennzeichnung und Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden darf.
2. Ergänzend werden nach § 4 Abs. 5 MedBVSV folgende Abweichungen von den vorliegenden Zulassungsunterlagen gestattet:
Das Arzneimittel darf
 - a.) unter der Bezeichnung ALTEPLASE 50 mg
 - b.) ohne das benötigte Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) sowie
 - c.) ohne eine Transfereinheit inklusive der notwendigen Spritze und Kanüle, die nicht Teil des importierten Produktes sind,

in den Verkehr gebracht werden.

Es ist ein Informationsschreiben jeder Lieferung beizufügen, welches die derzeitige Versorgungssituation und die flankierenden Maßnahmen berücksichtigt.

3. Die Ausnahmegenehmigung ist antragsgemäß befristet bis zum 31.12.2023 und wird unter dem Vorbehalt des jederzeitigen Widerrufs erteilt.

Begründung:

Zu 1. und 2.

Die verfügte Ausnahmegenehmigung stützt sich auf § 4 Absatz 1 und 5 MedBVSV.

§ 4 Abs. 1 MedBVSV erlaubt es der nach § 77 AMG zuständigen Bundesoberbehörde im Einzelfall anzurufen, dass abweichend von den §§ 10 und 11 AMG Arzneimittel ohne eine bzw. ohne eine den Vorgaben der §§ 10 und 11 AMG entsprechende Kennzeichnung und Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden dürfen, wenn dies zur Sicherstellung der Versorgung mit Arzneimitteln erforderlich ist.

§ 4 Abs. 5 MedBVSV erlaubt es der nach § 77 AMG zuständigen Bundesoberbehörde im Einzelfall Ausnahmen von bestimmten Vorschriften des Vierten Abschnittes des AMG zu lassen, wenn dies nach Vornahme einer Nutzen-Risiko-Bewertung zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln erforderlich ist.

Diese Voraussetzungen sind hier erfüllt.

Das Arzneimittel Actilyse Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung wird als Thrombolytikum in der Notfallmedizin eingesetzt. Zu den zugelassenen Indikationen zählen der akute ischämische Schlaganfall, der akute Herzinfarkt sowie massive Lungenembolien mit hämodynamischer Instabilität.

Die Fa. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG hat angekündigt, dass die in Rede stehenden Produkte zwischen 2022 und 2024 einer eingeschränkten Verfügbarkeit unterliegen werden. Therapeutische Alternativen stehen, insbesondere für die Indikationen des ischämischen Schlaganfalls und der massiven Lungenembolie, nicht zur Verfügung.

Daher ist die erteilte Ausnahme zur Sicherstellung der Versorgung der Patientinnen und Patienten erforderlich.

In Abweichung von den genehmigten Zulassungsunterlagen wird das aus den USA re-importierte Produkt unter der Bezeichnungen ALTEPLASE 50 mg ohne das in der Zulassung definierte Lösungsmittel sowie die Transfereinheit und die notwendige Spritze und Kanüle ausgeliefert.

Die Überwachung des Rücktransports des Produktes, das Labeling der Vials, die sekundär Verpackung sowie die Endfreigabe des Produktes erfolgt gemäß den vorgelegten Unterlagen durch die Fa. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Die Abweichungen von der vorliegenden Zulassung wurden von der zuständigen Bundesoberbehörde geprüft. Die erfolgte Nutzen-Risiko-Bewertung ergab, dass das importierte Produkt eine vergleichbare Qualität aufweist wie das zugelassene Produkte Actilyse und die Vermarktung der in Rede stehenden Ware dazu beiträgt den kritischen Engpass von Actilyse abzumildern.

Daher wird dem vorliegenden Antrag auf Inverkehrbringen zugestimmt.

Zu 3.

Die Befristung erfolgt antragsgemäß bis zum 31.12.2023.

Der Widerrufsvorbehalt stützt sich auf § 36 Abs. 2 Nr. 3 VwVfG, wonach ein Verwaltungsakt nach pflichtgemäßem Ermessen auch mit einem Vorbehalt des Widerrufs erlassen werden kann. Dieser Vorbehalt ist notwendig und zugleich das mildeste Mittel, um angemessen reagieren zu können, sofern sich herausstellen sollte, dass die Voraussetzungen für die Ausnahme nicht mehr vorliegen oder die Sicherheit von Patientinnen und Patienten durch die zugelassenen Abweichungen von den üblichen Zulassungen beeinträchtigt werden sollte.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn einzulegen.

Bonn, 03.03.2023

Im Auftrag

Dr. Michael Horn

Anlagen:

- Anlage 1 - Mock Ups des Vials und der Faltschachtel
- Anlage 2 – Produktinformation in englischer Sprache
- Anlage 3 – Informationsschreiben an Krankenhäuser

**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 500354-01
MM YYYY



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 G1 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.

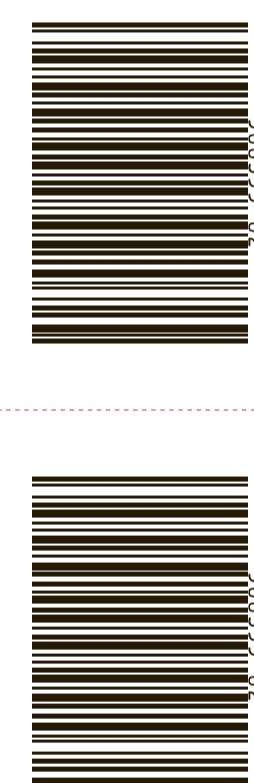


File information		Mandatory in	
		TD	Printfile
Issue date of TD:	09.01.2023	Yes	Yes
PPM SKU:	P056246	No	Yes
PPM SKU version:	002	No	Yes
Issue date of artwork:	22/Feb/2023	No	Yes
Print colors:	Pan Black Pan 485	No	Yes
Mat. No. Pack. Site:	500353-02		
Min. font size:	7 pt		
Legend case version:	V5.0 01/jan/2021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

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	
	59757-04
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	 GTIN: 00305970100614 Serial: 12345678901234	Online print	
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			



ALTEPLASE

ALTEPLASE 50 mg (alteplase) lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution

FULL PRESCRIBING INFORMATION

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE (S)

Each vial contains 50 mg alteplase (corresponding to 29,000,000 IU).

For the full list of excipients, see section 11.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Acute Ischemic Stroke

Alteplase 50 mg is indicated for the treatment of acute ischemic stroke.

Exclude intracranial hemorrhage as the primary cause of stroke signs and symptoms prior to initiation of treatment [see Contraindications (4.1)]. Initiate treatment as soon as possible but within 3 hours after symptom onset.

1.2 Acute Myocardial Infarction

Alteplase 50 mg is indicated for use in acute myocardial infarction (AMI) for the reduction of mortality and reduction of the incidence of heart failure.

Limitation of Use: The risk of stroke may outweigh the benefit produced by thrombolytic therapy in patients whose AMI puts them at low risk for death or heart failure.

1.3 Pulmonary Embolism

Alteplase 50 mg is indicated for the lysis of acute massive pulmonary embolism, defined as:

- Acute pulmonary emboli obstructing blood flow to a lobe or multiple lung segments.
- Acute pulmonary emboli accompanied by unstable hemodynamics, e.g., failure to maintain blood pressure without supportive measures.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Acute Ischemic Stroke

Administer Alteplase 50 mg as soon as possible but within 3 hours after onset of symptoms.

The recommended dose is 0.9 mg/kg (not to exceed 90 mg total dose), with 10% of the total dose administered as an initial intravenous bolus over 1 minute and the remainder infused over 60 minutes.

During and following Alteplase 50 mg administration for the treatment of acute ischemic stroke, frequently monitor and control blood pressure.

In patients without recent use of oral anticoagulants or heparin, Alteplase 50 mg treatment can be initiated prior to the availability of coagulation study results. Discontinue Alteplase 50 mg if the pretreatment International Normalized Ratio (INR) is greater than 1.7 or the activated partial thromboplastin time (aPTT) is elevated [see Contraindications (4.1)].

2.2 Acute Myocardial Infarction

Administer Alteplase 50 mg as soon as possible after the onset of symptoms.

The recommended total doses for acute myocardial infarction (AMI) is based on patient weight, not to exceed 100 mg, regardless of the selected administration regimen (accelerated or 3 hour); described below.

There are two Alteplase 50 mg dose regimens (accelerated and 3-hour) for use in the management of AMI; there are no controlled studies to compare clinical outcomes with these regimens [see Clinical Studies (14.2)].

Accelerated Infusion

The recommended accelerated infusion dose consists of an IV bolus [see Dosage and Administration (2.4, 2.5)] followed by an IV infusion as set forth in Table 1.

Table 1 Accelerated Infusion Weight-Based Doses for Patients with AMI Intravenous

Patient weight	Bolus	First 30 min	Next 60 min
≥ 67 kg	15 mg	50-54 mg	35 mg
≤ 67 kg	15 mg	0.75 mg/kg	0.50 mg/kg

The safety and efficacy of accelerated infusion of Alteplase 50 mg have only been investigated with concomitant administration of heparin and aspirin [see Clinical Studies (14.2)].

3-Hour Infusion

For patients weighing ≥ 65 kg, the recommended dose is 100 mg administered as 60 mg in the first hour (6-10 mg administered as a bolus), 20 mg over the second hour, and 20 mg over the third hour. For smaller patients (< 65 kg), a dose of 1.25 mg/kg administered over 3 hours may be used. Weight-based doses are shown in Table 2.

Table 2 3-hour Infusion Weight-Based Doses for Patients with AMI

Patient weight	Bolus	Rest of 1st hour	2nd hour	3rd hour
≥ 65 kg	6-10 mg	50-54 mg	20 mg	20 mg
< 65 kg	0.075 mg/kg	0.675 mg/kg	0.25 mg/kg	0.25 mg/kg

2.3 Pulmonary Embolism (PE)

The recommended dose is 100 mg administered by IV infusion over 2 hours.

Institute parenteral anticoagulation near the end of or immediately following the Alteplase 50 mg infusion when the partial thromboplastin time or thrombin time returns to twice normal or less.

2.4 Alteplase 50 mg Reconstitution and Administration Instructions

- Do not add any other medication to infusion solutions containing Alteplase 50 mg.
- Extravasation of Alteplase 50 mg infusion can cause ecchymosis or inflammation. If extravasation occurs, terminate the infusion at that intravenous site and apply local therapy.
- Use within 8 hours following reconstitution (when stored at 2-30°C). Alteplase 50 mg contains no antibacterial preservatives.

Alteplase 50 mg Reconstitution Notes:

Alteplase 50 mg 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 below.

- Use only Sterile Water for Injection (SWFI), without preservatives. Do not use Bacteriostatic Water for Injection.
- Reconstitute using aseptic technique.
- Slight foaming is not unusual; let stand undisturbed for several minutes to allow large bubbles to dissipate. Inspect parental drug products for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.
- Alteplase 50 mg may be administered as reconstituted at 1 mg/mL or further diluted immediately before administration in an equal volume of 0.9% Sodium Chloride Injection, or 5% Dextrose Injection, to yield a concentration of 0.5 mg/mL, using either polyvinyl chloride bags or glass vials.
- Avoid excessive agitation during dilution; mix by gently swirling and/or slow inversion.

Alteplase 50 mg Reconstitution Instructions

- **DO NOT USE IF VACUUM IS NOT PRESENT.**
- Using a large bore needle (e.g., 18 gauge) and a syringe, reconstitute by adding 50 mL of SWFI to the 50 mg vial of Alteplase 50 mg, directing the SWFI stream into the lyophilized cake.

Alteplase 50 mg Preparation of Bolus Dose

- Prepare the bolus dose in one of the following ways:
 - o Remove the appropriate volume from the vial of reconstituted (1 mg/mL) Alteplase 50 mg using a syringe and needle. The syringe should not be primed with air and the needle should be inserted into the reconstituted vial stopper.
 - o Remove the appropriate volume from a port (second injection site) on the infusion line after the infusion set is primed.
 - o Program an infusion pump to deliver the appropriate volume as a bolus at the initiation of the infusion.

Alteplase 50 mg Administration

- Following bolus dose, if indicated [see Dosage and Administration (2.1, 2.2)]:
 - o Administer using either a polyvinyl chloride bag or glass vial and infusion set.

3 DOSAGE FORM AND STRENGTH

50 mg lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution

4 CONTRAINDICATIONS

The use of thrombolytics can increase the risk of thromboembolic events in patients with high likelihood of left heart thrombus, such as patients with mitral stenosis or atrial fibrillation. Alteplase 50 mg has not been shown to treat adequately underlying deep vein thrombosis in patients with PE. Consider the potential risk of re-embolism due to the lysis of underlying deep venous thrombi in this setting.

4.1 Acute Ischemic Stroke

Do not administer Alteplase 50 mg to treat acute ischemic stroke in the following situations in which the risk of bleeding is greater than the potential benefit [see Warnings and Precautions (5.1)]:

- Current intracranial hemorrhage
- Subarachnoid hemorrhage
- Active internal bleeding
- Recent (within 3 months) intracranial or intraspinal surgery or serious head trauma
- Presence of intracranial conditions that may increase the risk of bleeding (e.g., some neoplasms, arteriovenous malformations, or aneurysms)
- Bleeding diathesis
- Current severe uncontrolled hypertension.

4.2 Acute Myocardial Infarction or Pulmonary Embolism

Do not administer Alteplase 50 mg for treatment of AMI or PE in the following situations in which the risk of bleeding is greater than the potential benefit [see Warnings and Precautions (5.1)]:

- Active internal bleeding
- History of recent stroke
- Recent (within 3 months) intracranial or intraspinal surgery or serious head trauma
- Presence of intracranial conditions that may increase the risk of bleeding (e.g., some neoplasms, arteriovenous malformations, or aneurysms)
- Bleeding diathesis
- Current severe uncontrolled hypertension.

4.5 Coagulation Tests May Be Unreliable during Alteplase 50 mg Therapy

Coagulation tests and measures of fibrinolytic activity may be unreliable during Alteplase 50 mg therapy, unless specific precautions are taken to prevent in vitro artifacts. When present in blood at pharmacological concentrations, Alteplase 50 mg remains active under in vitro conditions, which can result in degradation of fibrinogen in blood samples removed for analysis.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in the other sections of the label:

- Bleeding [see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]
- Hypersensitivity [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Thromboembolism [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Cholesterol Embolization [see Warnings and Precautions (5.4)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The most frequent adverse reaction associated with Alteplase in all approved indications is bleeding.

Bleeding

In clinical studies in patients with AIS (Studies 1 and 2) the incidence of intracranial hemorrhage, especially symptomatic intracranial hemorrhage, was higher in Alteplase treated patients than in placebo patients. A dose-finding study of Alteplase suggested that doses greater than 0.9 mg/kg may be associated with an increased incidence of intracranial hemorrhage.

The incidence of all-cause 90-day mortality, intracranial hemorrhage, and new ischemic stroke following Alteplase treatment compared to placebo are presented in Table 3 as

concomitant administration of heparin and aspirin with and following infusions of Alteplase 50 mg for the treatment of acute ischemic stroke during the first 24 hours after symptom onset has not been investigated. Because heparin, aspirin, or Alteplase 50 mg may cause bleeding complications, carefully monitor for bleeding, especially at arterial puncture sites. Hemorrhage can occur 1 or more days after administration of Alteplase 50 mg, while patients are still receiving anti-coagulant therapy.

A combined safety analysis (n=624) for Studies 1 and 2. These data indicate a significant increase in intracranial hemorrhage following Alteplase treatment, particularly symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours. There was no increase in the incidences of 90-day mortality or severe disability in Alteplase treated patients compared to placebo.

Table 3 Combined Safety Outcomes for Studies 1 and 2

	Placebo (n=312)	Alteplase (n=312)	p-Value*
All-Cause 90-day Mortality	64 (20.5%)	54 (17.3%)	0.36
Total ICH†	20 (6.4%)	48 (15.4%)	<0.01
Symptomatic	4 (1.3%)	25 (8.0%)	<0.01
Asymptomatic	16 (5.1%)	23 (7.4%)	0.32
Symptomatic Intracranial Hemorrhage within 36 hours	2 (0.6%)	20 (6.4%)	<0.01
New Ischemic Stroke (3-months)	17 (5.4%)	18 (5.8%)	1.00

* Fisher's Exact Test.

† Within trial follow-up period. Symptomatic intracranial hemorrhage was defined as the occurrence of sudden clinical worsening followed by subsequent verification of intracranial hemorrhage on CT scan. Asymptomatic intracranial hemorrhage was defined as intracranial hemorrhage detected on a routine repeat CT scan without preceding clinical worsening.

Bleeding events other than intracranial hemorrhage were noted in the studies of AIS and were consistent with the general safety profile of Alteplase. In Studies 1 and 2, the frequency of bleeding requiring red blood cell transfusions was 6.4% for Alteplase treated patients compared to 3.8% for placebo (p = 0.19).

Although exploratory analyses of Studies 1 and 2 suggest that severe neurological deficit (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS > 22)) at presentation was associated with an increased risk of intracranial hemorrhage, efficacy results suggest a reduced but still favorable clinical outcome for these patients.

Acute Myocardial Infarction (AMI)

For the 3-hour infusion regimen in the treatment of AMI, the incidence of significant intramural bleeding (estimated as > 250 mL blood loss) has been reported in studies in over 800 patients (Table 4). These data do not include patients treated with the Alteplase accelerated infusion.

Table 4 Incidence of Bleeding in 3-Hour Infusion in AMI Patients

	Total Dose ≤ 100 mg
Gastrointestinal	5%
Genitourinary	4%
Eccymosis	1%
Retroperitoneal	<1%
Epistaxis	<1%
Gingival	<1%

The incidence of intracranial hemorrhage in AMI patients treated with Alteplase is presented in Table 5.

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], $n = 984$). 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	1.8%	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 30-day 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 (1.00 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 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
Sito web:
<https://www.aifa.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 99 900

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

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

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



Boehringer
Ingelheim

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG · 55216 Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG

ACTILYSE®

Neue Information zu Marktversorgung / temporärem Lieferengpass – Zusatzlieferung von Alteplase 50 mg

März 2023

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen unserer laufenden Bemühungen, den derzeitigen Lieferengpass für das Boehringer Ingelheim-Präparat **Actilyse®** in der Europäischen Union (EU) und darüber hinaus abzumildern, möchten wir Sie darüber informieren, dass vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine begrenzte und vorübergehende Lieferung von **Alteplase 50 mg** (in Durchstechflaschen) an Krankenhäuser in Deutschland genehmigt wurde.

Die Ware war ursprünglich für die Verwendung in den USA und Kanada bestimmt und zugelassen. Eine gleichartige Maßnahme erfolgt in den Ländern Frankreich, Italien und Spanien.

Dies wird dazu beitragen, die Auswirkungen des Lieferengpasses von **Actilyse®** zu verringern. **Alteplase 50 mg** wird kostenlos abgegeben und ist nicht für kommerzielle Zwecke bestimmt.

Angaben zum Produkt

Das Produkt trägt die Kennzeichnung **Alteplase 50 mg**

Alteplase 50 mg enthält Alteplase als wirksamen Bestandteil. Es bestehen Unterschiede zu **Actilyse®** im Aussehen der Durchstechflasche, des Deckels und des wirksamen Bestandteils, weiterhin gibt es abweichende Empfehlungen in der Produktinformation, einschließlich der Indikationen und der für eine Anwendung geeigneten Patienten. Die genauen Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Produktinformation von **Alteplase 50 mg**.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die relevanten Unterschiede zwischen **Alteplase 50 mg** und **Actilyse®** hinsichtlich der Darreichungsform und der klinischen Daten.

Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon 06132 77-0
Telefax 06132 72-0
www.boehringer-ingelheim.de

Sitz Ingelheim am Rhein
Registergericht Mainz
HR A 22206

Deutsche Bank AG
BIC: DEUTDE5MXXX
IBAN:
DE46 5507 0040 0011 0320 00

Komplementär
Boehringer Ingelheim
Deutschland GmbH

Geschäftsführung
Dr. Sabine Nikolaus
(Vorsitzende)
Jan Faßbender
Christjan Knudsen
Andreas Krüger
Christoph Ruland

Vorsitzende des Aufsichtsrates
Dr. Elke Simon

Sitz Ingelheim am Rhein
Registergericht Mainz
HR B 23260

	Alteplase 50 mg	Actilyse®
Darreichungsform und Dosisstärke	50 mg Alteplase	10 mg, 20 mg oder 50 mg Alteplase
Wasser für Injektionszwecke	Alteplase 50 mg wird ohne Wasser für Injektionszwecke, eine Spritze und eine Nadel bzw. Überleitungskanüle geliefert, die für die Rekonstitution benötigt werden. Diese Materialien sollten aus den Beständen des Krankenhauses oder der Notaufnahme bezogen werden. Daher wird dringend empfohlen, vor Ort Medikamentenkits mit einer Spritze, einer Nadel oder Überleitungskanüle und Wasser für Injektionszwecke bereitzustellen, um die sofortige Anwendung zu ermöglichen.	In der Packung enthalten
Überleitungskanüle	Nicht in der Packung enthalten. Zur Rekonstitution ist eine Nadel oder Überleitungskanüle aus Beständen des Krankenhauses zu verwenden	In der Packung enthalten
Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls	Die Behandlung ist so schnell wie möglich, jedoch innerhalb von 3 Stunden nach Auftreten der Symptome einzuleiten	Die Behandlung ist so schnell wie möglich, jedoch innerhalb von 4,5 Stunden nach Auftreten der Symptome einzuleiten
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht nachgewiesen	Kontraindiziert zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren

In jedem Fall muss die Handhabung und Anwendung von **Alteplase 50 mg** entsprechend der Produktinformation erfolgen, einschließlich der folgenden Punkte:

- Fügen Sie keine anderen Arzneimittel zu Infusionen mit **Alteplase 50 mg** hinzu
- Wenn mehr als 50 mg Alteplase pro Patient für eine Behandlung benötigt werden, verwenden Sie das rekonstituierte Volumen aus einer Durchstechflasche mit **Alteplase 50 mg**, gefolgt von dem entsprechenden Volumen der rekonstituierten Lösung aus einer zweiten Durchstechflasche mit **Alteplase 50 mg**
- Es liegen keine Daten für die kombinierte Anwendung von **Actilyse®** und **Alteplase 50 mg** innerhalb einer Behandlung vor

Die Produktinformation liegt diesem Schreiben zu Ihrer Information bei, sie ist zudem in der Faltschachtel enthalten (in englischer Sprache) oder kann über den auf der Faltschachtel aufgedruckten QR-Code abgerufen werden (in deutscher Sprache).

Da das Produkt kostenlos abgegeben wird, werden die Serialisierungsdaten nicht in das Nationale Arzneimittelverifikationssystem hochgeladen. Daher ist für dieses Produkt kein Scannen des 2D-Barcodes erforderlich. Im Falle des Scannens wird im System die Fehlermeldung "PC01 - Produktcode unbekannt" angezeigt.

Haltbarkeit des Produkts

Einige der Durchstechflaschen mit **Alteplase 50 mg** haben eine kurze Haltbarkeit (Verfalldatum: September 2023). Wir bitten Sie um Ihre Unterstützung im Hinblick auf die Prüfung der Verfalldaten, damit diese zusätzliche Versorgung mit **Alteplase 50 mg** so effizient wie möglich genutzt werden kann. Hierbei sollte das Produkt mit der kürzesten Haltbarkeit zuerst verwendet und einer Station mit regelmäßigem Abverbrauch (z.B. Stroke Unit) zur Verfügung gestellt werden.

Bearbeitung von Reklamationen und Meldung sicherheitsrelevanter Ereignisse

Im Falle unerwünschter Ereignisse oder bei Produktreklamationen nutzen Sie bitte die Kontaktdaten in der Produktinformation von **Alteplase 50 mg**. Zum Zweck der Rückverfolgbarkeit geben Sie bitte neben der Produktbezeichnung „**Alteplase 50 mg**“ auch die Chargennummer und das Verfalldatum an.

Fortlaufende Abhilfemaßnahmen

Parallel zu dieser zusätzlichen Alteplase-Versorgung unternimmt Boehringer Ingelheim auch weiterhin alle Anstrengungen, um die aktuelle Lieferengpass-Situation kurzfristig zu verbessern sowie die mittel- bis langfristige Versorgung abzusichern, damit die Patienten auch weiterhin mit den benötigten Thrombolytika behandelt werden können.

Zur Bewältigung des aktuellen Alteplase-Lieferengpasses ist die enge Zusammenarbeit mit Ihnen für uns von grundlegender Bedeutung, um die Auswirkungen für Ihre Patienten abzumildern.

Kontaktangaben

Wenn Sie weitere Informationen benötigen, stehen wir bei Boehringer Ingelheim Ihnen unter den folgenden Kontaktdaten jederzeit gerne zur Verfügung:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

info@boehringer-ingelheim.de

Mit freundlichen Grüßen

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG