

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Urokináza je serinová proteáza, která působí jako katalyzátor přeměny plazminogenu na plazmin s výslednými fibrinolytickými a trombolytickými vlastnostmi. Urokináza se používá k lýze krevních sraženin v těchto podmínkách: intravaskulární katétry a kanyly s trombózou, rozsáhlá akutní proximální hluboká žilní trombóza, akutní masivní plicní embolie a akutní okluzivní onemocnění periferních tepen s končetiny ohrožující ischemií.

Urokináza se v rámci Evropské unie považuje za léčivou látku s dobře zavedeným použitím ve výše uvedených indikacích a dne 29. září 2006 byla přípravek Syner-Kinase udělena registrace ve Spojeném království v souladu s čl. 10 písm. a) směrnice 2001/83/ES. V lednu 2018 předložila společnost Syner-Medica Ltd žádost o vzájemné uznání přípravku Syner-Kinase 10 000 IU, 25 000 IU, 100 000 IU, 250 000 IU a 500 000 IU prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku ve Francii, Německu, Španělsku a Nizozemsku se Spojeným královstvím jako referenčním členským státem.

Postup vzájemného uznávání byl uzavřen 90. den, přičemž čtyři dotčené členské státy upozornily na možné závažné riziko pro veřejné zdraví, pokud jde o nedostatečné údaje o vazbě mezi produktem uvedeným v žádosti a produktem (produkty) popsány v literatuře, které byly použity k prokázání přínosů/rizik přípravku Syner-Kinase, o hodnocení bezpečnosti cizích agens z hlediska clearance virů a prionů a o nedostatečnou kvalitu procesu validace částečně purifikované urokinázy a životnosti kolon používaných k purifikaci urokinázy. Došlo proto k předložení věci k přezkoumání na základě směrnice o karcinogenech a mutagenech, ale v 60. dni tohoto postupu zůstávaly otázky týkající se možného závažného rizika pro veřejné zdraví nevyřešené. Dne 29. března 2018 proto Spojené království zahájilo postup předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.

V rámci tohoto postupu výbor CHMP požádal žadatele, aby doložil, že dostupné údaje o přípravku Syner-Kinase, včetně jeho srovnání s produkty obsahujícími urokinázu uvedenými v literatuře, jsou dostačující k tomu, aby podpořily jeho příznivý poměr přínosů a rizik v navrhovaných indikacích. Výbor CHMP rovněž požádal držitele rozhodnutí o registraci/žadatele o poskytnutí dalších informací dokládajících clearanci virů a prionů v tomto procesu a o zdůvodnění přiměřenosti postupů na podporu vhodnosti redukce virů a prionů, včetně odstranění infekčních agens transmisivní spongiformní encefalopatie (TSE). Výbor CHMP v neposlední řadě požádal držitele rozhodnutí o registraci/žadatele o poskytnutí dalších informací prokazujících, že jednotlivé kroky procesu výroby částečně purifikované urokinázy byly uspokojivě validovány a rovněž že je zavedena vhodná kontrolní strategie pro sledování životnosti kolon během výroby léčivé složky léčivých přípravků. Dále bylo požadováno potvrzení, že částečně purifikovaná urokináza je vyráběna v souladu se zásadami správné výrobní praxe.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Držitel rozhodnutí o registraci/žadatel poskytl příslušné údaje k odůvodnění extrapolace údajů dostupných v literatuře o přínosech a rizicích urokinázy v požadovaných indikacích. Držitel rozhodnutí o registraci/žadatel předložil další studie porovnávající léčivou látku přípravku Syner-Kinase s léčivými látkami produktů obsahujících urokinázu, které byly použity ve studiích uvedených v podání, jakož i údaje prokazující konzistentnost produktu v průběhu času navzdory změnám provedeným u produktu během jeho životního cyklu.

Na základě poskytnutých údajů se má za to, že srovnatelnost přípravku Syner-Kinase s produkty obsahujícími urokinázu použitými ve studiích uvedených v podání byla dostatečně prokázána.

Držitel rozhodnutí o registraci/žadatel úspěšně prokázal, že kroky k odstranění/deaktivaci virů jsou náležitě řízeny, a do 31. května 2019 předloží příslušným vnitrostátním orgánům závěrečné zprávy ze studií o odstraňování virů a infekčních agens TSE spolu s aktualizovanou analýzou posouzení rizik.

Rovněž byly předloženy důkazy o tom, že výroba částečně purifikované urokinázy je náležitě validována a kontrolována a že je v souladu se zásadami správné výrobní praxe a že všechny obavy ohledně kvality a výroby přípravku Syner-Kinase se považují za vyřešené.

Výbor CHMP proto usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Syner-Kinase je příznivý.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil veškeré údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci/žadatelem v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se možného závažného rizika pro veřejné zdraví.
- Výbor dospěl k závěru, že přípravek Syner-Kinase je srovnatelný s produkty obsahujícími urokinázu uvedenými v publikované literatuře a že dostupné údaje jsou dostačující k tomu, aby podpořily jeho navrhované použití.
- Výbor dospěl k závěru, že proces purifikace léčivé látky je vhodný pro odstranění případných virových a prionových nečistot.
- Výbor dospěl k závěru, že výroba částečně purifikované urokinázy je náležitě validována a kontrolována a že bylo dostatečně doloženo, že tento meziprodukt se vyrábí na místě, které je v souladu se zásadami a pokyny správné výrobní praxe.

Výbor se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Syner-Kinase a souvisejících názvů je příznivý, a proto doporučuje udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP.

Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.