

**Liite II**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Urokinaasi on seriiniproteaasi, joka katalysoi plasminogeenin muuttumista plasmiiniksi ja tämän seurauksena hajottaa fibriiniä ja liuottaa hyytymiä. Urokinaasia käytetään verihyytymien liuottamiseen seuraavissa tiloissa: verihyytymä verisuonikatetrissa tai -kanyylissa, akuutti laaja proksimaalinen syvä laskimotukos, akuutti massiivinen keuhkoveritulppa ja akuutti okklusiivinen perifeerinen valtimotauti, johon liittyy raajaa uhkaava iskemia.

Urokinaasin käytön katsotaan olevan vakiintunutta edellä mainituissa käyttöaiheissa Euroopan unionissa, ja Syner-Kinaselle myönnettiin myyntilupa Yhdistyneessä kuningaskunnassa 29. syyskuuta 2006 direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan a alakohdan mukaisesti. Tammikuussa 2018 Syner-Medica Ltd toimitti lääkevalmisteen Syner-Kinase 10 000 IU, 25 000 IU, 100 000 IU, 250 000 IU ja 500 000 IU injektio- tai infuusiokuiva-aineen, liuosta varten, keskinäistä tunnustamista koskevan hakemuksen Ranskalle, Saksalle, Espanjalle ja Alankomaille Yhdistyneen kuningaskunnan ollessa viitejäsenvaltiona (RMS).

Tunnustamismenettely päättyi 90. päivänä. Tällöin neljä osallistuvaa jäsenvaltiota otti esiin mahdollisen vakavan kansanterveydellisen vaaran (PSRPH), joka liittyy vastaavuuden osoittavien tietojen puuttumiseen hakemuksen kohteena olevan valmisteen ja niiden kirjallisuudessa kuvattujen valmisteiden välillä, joita käytettiin osoittamaan Syner-Kinaseen riski-hyötysuhde, vieraiden aineiden turvallisuuteen virusten ja prionien poistamisen suhteen sekä osittain puhdistetun urokinaasin prosessivalidoinnin riittävän laadun puuttumiseen sekä urokinaasin puhdistamiseen käytettyjen kolonnien käyttöikänsä. Näin ollen käynnistettiin menettely keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoinnin ryhmässä (CMD(h)), mutta menettelyn 60. päivänä mahdollista vakavaa kansanterveydellistä vaaraa koskevat kysymykset jäivät ratkaisematta. Yhdistynyt kuningaskunta käynnisti siksi direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisen menettelyn.

Osana tätä menettelyä lääkevalmistekomitea pyysi hakijaa osoittamaan, että Syner-Kinaseen saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien sen vertaaminen kirjallisuudessa mainittuihin urokinaasivalmisteisiin, ovat riittävät tukemaan sen suotuisaa riski-hyötysuhdetta ehdotetuissa käyttöaiheissa. Lääkevalmistekomitea myös pyysi myyntiluvan haltijaa/hakijaa antamaan lisätietoja, jotka tukevat prosessin tehoa poistaa virukset ja prionit ja osoittavat, että menettelyt ovat riittävät ja kelvolliset virusten ja prionien poistamiseen, mukaan lukien tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden (TSE) infektiivisyyden vähentäminen. Lopuksi lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa/hakijaa antamaan lisätietoja, jotka osoittavat, että osittain puhdistetun urokinaasin valmistusvaiheet on validoitu tyydyttävästi, ja myös, että kolonnin käyttöikänsä valvontastrategia vaikuttavan lääkeaineen valmistuksen aikana on sopiva. Lisäksi pyydettiin vahvistusta siihen, että osittain puhdistettu urokinaasi on valmistettu hyvä valmistustavan mukaisesti.

## Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Myyntiluvan haltija/hakija on toimittanut asiaankuuluvat tiedot, joilla perustellaan kirjallisuudessa saatavilla olevien urokinaasin hyötyä ja riskejä koskevien tietojen ekstrapolointi haettuihin käyttöaiheisiin. Myyntiluvan haltija/hakija on toimittanut muita Syner-Kinaseen vaikuttavaa ainetta (API) ja hakemuksessa mainituissa kirjallisuustutkimuksissa käytettyjen urokinaasivalmisteiden vaikuttavia aineita koskevia vertailevia tutkimuksia sekä tietoja, jotka osoittavat valmisteen yhdenmukaisuuden valmisteeseen sen käyttöaikana tehdyistä muutoksista huolimatta.

Toimitettujen tietojen perusteella Syner-Kinaseen ja hakemuksessa mainituissa kirjallisuustutkimuksissa käytettyjen urokinaasivalmisteiden vertailtavuuden katsotaan olevan riittävän hyvin osoitettu.

Myyntiluvan haltija/hakija on osoittanut, että virusten poisto-/inaktiivointivaiheita valvotaan asianmukaisesti, ja se toimittaa virusten ja tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden aiheuttajien

poistamista koskevien tutkimusten loppuraportit ja päivitetyn riskinarviointianalyysin asiaankuuluville kansallisille toimivaltaisille viranomaisille 31. toukokuuta 2019 mennessä.

Todisteet on toimitettu siitä, että osittain puhdistetun urokinaasin valmistus on validoitu riittävän hyvin ja se on hyvän valmistustavan mukaista. Näin ollen kaikki Syner-Kinasen valmistusta tai laatua koskevat huolenaiheet katsotaan ratkaistuksi.

Tämän johdosta lääkevalmistekomitea katsoi, että Syner-Kinasen riski-hyötysuhde on suotuisa.

### **Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea tarkasteli kyseistä direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 alakohdan mukaisessa menettelyssä toimitettua asiaa.
- Komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijan/hakijan toimittamat tiedot suhteessa esiin tulleisiin vastaväitteisiin mahdollisesta vakavasta kansanterveydellisestä vaarasta.
- Komitea katsoi, että Syner-Kinase on vertailukelpoinen julkaistussa kirjallisuudessa mainittujen urokinaasivalmisteiden kanssa ja että saatavissa olevat tiedot ovat riittävät tukemaan sen ehdotettua käyttöä.
- Komitea katsoi, että vaikuttavan aineen puhdistusprosessi sopii mahdollisten virus- ja prioniepäpuhtauksien poistamiseen.
- Komitea katsoi, että osittain puhdistetun urokinaasin valmistus on riittävän hyvin validoitu ja valvottu ja että on saatu riittävä vahvistus sille, että tämä väliaine valmistetaan paikassa, jossa noudatetaan hyvän valmistustavan (GMP) ohjeita ja periaatteita.

Näin ollen komitea katsoo, että Syner-Kinasen ja muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on suotuisa, ja siksi suosittelee myyntiluvan myöntämistä lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille.

Valmistetiedot säilyvät koordinoitiryhmämenettelyssä laaditun lopullisen version mukaisina, kuten lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III on mainittu.