

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Urokinas är ett serinproteas som katalyserar omvandlingen av plasminogen till plasmin med fibrinolytiska och trombolytiska egenskaper som följd. Urokinas används för upplösning av blodproppar vid följande tillstånd: trombotiserade intravasala katetrar och kanyler; omfattande akut proximal djup ventrombos; akut massiv lungemboli samt akut perifer arteriell ocklusiv sjukdom med extremitetshotande ischemi.

Användningen av urokinas anses vara väletablerad vid de ovan nämnda indikationerna i EU, och den 29 september 2006 beviljades Syner-Kinase ett godkännande för försäljning i Förenade kungariket i enlighet med artikel 10 a i direktiv 2001/83/EG. I januari 2018 lämnade Syner-Medica Ltd in en ansökan om ömsesidigt erkännande för Syner-Kinase 10 000 IE, 25 000 IE, 100 000 IE, 250 000 IE samt 500 000 IE pulver för injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning i Frankrike, Tyskland, Spanien och Nederländerna med Förenade kungariket som referensmedlemsstat.

Förfarandet för ömsesidigt erkännande avslutades dag 90 med att de fyra berörda medlemsstaterna framförde en potentiell allvarlig risk för folkhälsan vad gäller avsaknaden av överbyggande data mellan produkten som ansökan avser och den (de) beskrivna produkten (produkterna) i litteraturen som användes för att påvisa nytta-riskförhållandet för Syner-Kinase, säkerheten rörande främmande agens för virus- och prionclearance och bristen på lämplig kvalitet på processvalideringen av det halvrenade urokinaset och livslängden på kolonner som används för rening av urokinas. En hänskjutning inleddes därför vid CMD(h), men den potentiella allvarliga risken för folkhälsan förblev olöst på dag 60 av förfarandet. Förenade kungariket inledde därför en hänskjutning enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.

Inom detta förfarande begärde CHMP att sökanden motiverar att de tillgängliga uppgifterna om Syner-Kinase, inräknat litteraturuppgifter om dess jämförelse med urokinasprodukter, lämpar sig som underlag för dess positiva nytta-riskförhållande vid de föreslagna indikationerna. CHMP begärde även att innehavaren av godkännande för försäljning/sökanden lämnar in ytterligare information till stöd för processens förmåga till virus- och prionclearance samt motiverar att förfarandena till stöd för virus- och prionborttagning är adekvata, inräknat minskning av överförbara spongiforma encefalopatiers (TSE) infektionsförmåga. Slutligen begärde CHMP att innehavaren av godkännande för försäljning/sökanden lämnar in ytterligare information för att visa att tillverkningsstegen för halvrenat urokinas är tillräckligt validerade, samt att lämplig kontrollstrategi använts för kolonnernas livslängd under tillverkningen av det aktiva farmaceutiska innehållsämnet. Vidare begärdes bekräftelse av att halvrenat urokinas tillverkas i överensstämmelse med god tillverkningssed.

## **Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering**

Innehavaren av godkännande för försäljning/sökanden har lämnat in relevanta data för att motivera extrapoleringen av de tillgängliga uppgifterna i litteraturen om nyttan och riskerna med urokinas vid de indikationer som ansökan gäller. Innehavaren av godkännande för försäljning/sökanden har lämnat in ytterligare jämförande studier mellan det aktiva innehållsämnet (API) i Syner-Kinase och API i de urokinasprodukter som använts i de litteraturstudier som nämns i ansökan, samt även lämnat in uppgifter som visar på produktens enhetlighet över tid trots ändringarna av produkten under dess livscykel.

Utifrån de angivna uppgifterna anses det att jämförbarheten mellan Syner-Kinase och urokinasprodukter som använts i de litteraturstudier som nämns i ansökan är tillräckligt påvisad.

Innehavaren av godkännande för försäljning/sökanden har framgångsrikt visat att åtgärderna för virusborttagning/-inaktivering är tillräckligt kontrollerade och kommer till den 31 maj 2019 att lämna in slutrapporterna för virus- och TSE-borttagningsstudierna och den uppdaterade riskbedömningsanalysen till de relevanta nationella behöriga myndigheterna.

Slutligen har belägg tillhandahållits för att tillverkningen av halvrenat urokinas är tillräckligt validerad och kontrollerad och överensstämmer med god tillverkningssed, och alla farhågor som uttryckts över kvaliteten och tillverkningen av Syner-Kinase anses vara lösta.

CHMP fann därför att nytta-riskförhållandet för Syner-Kinase är gynnsamt.

### **Skäl till CHMP:s yttrande**

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de sammantagna data som innehavaren av godkännande för försäljning/sökanden lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén drog slutsatsen att Syner-Kinase är jämförbart med de urokinasprodukter som nämns i den publicerade litteraturen, och att de tillgängliga uppgifterna lämpar sig som underlag för dess föreslagna användning.
- Kommittén fann att reningsprocessen för den aktiva substansen lämpar sig för borttagning av möjliga föroreningar genom virus och prioner.
- Kommittén drog slutsatsen att tillverkningen av halvrenat urokinas är tillräckligt validerad och kontrollerad, samt att försäkran har lämnats att denna intermediär tillverkas på en plats som uppfyller principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed.

Kommittén anser att nytta-riskförhållandet för Syner-Kinase och associerade namn är gynnsamt och rekommenderar därför beviljande av godkännandet/godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga I till CHMP:s yttrande.

Produktinformationen kvarstår i enlighet med den slutgiltiga version som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.