

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Introduzzjoni

Flolan fih sodju ta' epoprostenol li huwa l-melħ monosodju ta' epoprostenol, prostaglandin, li jeżisti b'mod naturali u huwa prodott mill-vini u l-arterji tad-demem. Huwa inibitur qawwi ta' aggregazzjoni ta' pjastrini u anki vasodilatatur potenti.

Sodju epoprostenol huwa indikat sabiex jintuża f'dijalizi renali meta l-użu ta' eparin ikun iġorr riskju għoli li jikkaġuna jew jiggrava l-fsad. Sodju epoprostenol huwa indikat ukoll għat-trattament ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja (PAH).

Flolan huwa awtorizzat fl-istati membri li ġejjin: l-Awstrija, il-Belġju, ir-Repubblika Ċeka, id-Danimarka, l-Estonja, Franza, l-Irlanda, l-Italja, il-Lussemburgu, Malta, il-Pajjiżi l-Baxxi, Spanja u r-Renju Unit u fin-Norveġja.

Flolan ġie inkluz fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE. Minhabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħuda mill-Istati Membri dwar l-awtorizzazzjoni tal-prodotti msemmija aktar 'il fuq (u ismijiet assoċjati), fil-15 ta' Ġunju 2011, il-Kummissjoni Ewropea għarrfet lis-Segretarjat tas-CHMP/tal-EMA dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex isolvi d-diverġenzi fost l-SmPCs nazzjonali awtorizzati u għalhekk, jarmonizza t-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif tal-SmPCs madwar l-Unjoni Ewropea.

Is-CHMP ivvaluta l-Infurmazzjoni dwar il-Prodott armonizzata proposta mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) tal-prodott filwaqt li ħa f'kunsiderazzjoni dawk nazzjonali attwali u d-dejta xjentifika eżistenti u ddiskuta l-indikazzjonijiet għal kull kundizzjoni medika individwali. Flolan huwa indikat għall-Pressjoni Arterjali Pulmonari Għolja (PAH) u d-Dijalizi Renali. L-istudji kliniċi disponibbli dwar dawn l-indikazzjonijiet ġew ippreżentati mill-MAH flimkien mad-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq u t-tagħrif ippubblikat u ġew diskussi mis-CHMP kemm dwar l-aspetti ta' effikaċja kif ukoll ta' sikurezza. Id-diverġenzi ewlenin kienu s-sezzjonijiet tal-SmPC li ġejjin:

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Din is-sezzjoni hija waħda minn dawk identifikati għal armonizzazzjoni. L-indikazzjonijiet awtorizzati fid-diversi Stati Membri huma: Pressjoni Arterjali Pulmonari Għolja u Dijalizi renali. Is-CHMP intalab jivvaluta d-dejta disponibbli dwar l-indikazzjonijiet u jikkonferma t-test propost mill-MAH.

Id-dejta li ġejja mill-istudji kliniċi giet ippreżentata mill-MAH u tiddiskuti l-valutazzjoni ta' dawn il-proċeduri.

Infużjonijiet kroniċi kontinwi ta' epoprostenol f'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja (PAH) ġew studjati f'żewġ prospettivi, provi kliniċi miftuħa u aleatorji b'dewmien ta' 8 u 12-il ġimgħa (N=25 u N=81, rispettivament) li fihom, epoprostenol flimkien mat-terapija konvenzjonali tqabblu mat-terapija konvenzjonali waħedha. It-terapija konvenzjonali varjat fost il-pazjenti u inkludiet uhud jew kull waħda minn dawn li ġejjin: antikoagulanti fi prattikament il-pazjenti kollha; vasodilataturi orali, dijuretiki, u digoxin f'nofs sa żewġ terzi mill-pazjenti; u ossiġenu addizzjonali fi kważi nofs il-pazjenti. Hlief għal 2 pazjenti tal-Klassifika funzjonali II tan-New York Heart Association (NYHA), il-pazjenti kollha kienu jew tal-Klassifika funzjonali III jew inkella IV. Peress li r-riżultati kienu simili fiż-2 studji, ir-riżultati huma deskritti miġburin fi grupp. Il-valuri medjani kkombinati tal-linja bażi tat-test ta' mixi għal 6 minuti għall-grupp tat-terpajja konvenzjonali u l-grupp ta' epoprostenol flimkien mat-terapija konvenzjonali kienu ta' 266 metru u 301 metru, rispettivament.

It-titjib mil-linja bażi fl-indiċi kardijaku (0.33 vs. -0.12 L/min/m²), il-volum ta' ppumpjar tad-demem (6.01 vs. -1.32 mL/taħbita), saturazzjoni tal-ossiġenu arterjali (1.62 vs. -0.85%), pressjoni medja tal-arterja pulmonari (-5.39 vs. 1.45 mm Hg), pressjoni atrijali leminija medja (-2.26 vs. 0.59 mm Hg), reżistenza

pulmonari totali (-4.52 vs. 1.41 Wood U), reżistenza vaskulari pulmonari (-3.60 vs. 1.27 Wood U), u reżistenza vaskulari sistemika (-4.31 vs. 0.18 Wood U) kien statistikament differenti bejn il-pazjenti li rċievew epoprostenol b'mod kroniku u dawk li ma rċievewhx. Il-persjoni arterjali sistemika medja ma kinitx differenti b'mod sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi (-4.33 vs. -3.05 mm Hg). Dan it-titjib emodinamiku deher jippersisti meta epoprostenol ġie amministrat għal tal-inqas 36 xahar fi studju miftuħ mhux aleatorju.

Ġie osservat titjib statistikament sinifikanti fil-kapaċità ta' eżerċizzju ($p=0.001$), hekk kif din tkejjlet mit-test ta' mixi għal 6 minuti (6MWT) fil-pazjenti li rċievew epoprostenol kontinwu fil-vina flimkien mat-terapija konvenzjonali ($N=52$) għal 8 jew 12-il ġimgħa meta mqabbla ma' dawk li rċievew it-terapija konvenzjonali waħedha ($N=54$) (bidla kombinata fuq 8 u 12-il ġimgħa mil-linja bażi – medja: 49 vs. -4 metri; medja: 55 vs. -4 metri). It-titjib beda jidher sa mill-ewwel ġimgħa tat-terapija. Fi tmiem il-perjodu tat-trattament fl-istudju ta' 12-il ġimgħa, is-sopravivenza tjebet fil-pazjenti tal-Klassifika Funzjonali III u IV tal-NYHA. Tmienja minn 40 (20%) pazjent li rċievew terapija konvenzjonali waħedha mietu, filwaqt li ma miet l-ebda wieħed mill-41 pazjent li rċievew epoprostenol ($p=0.003$).

L-infużjonijiet kroniċi kontinwi ta' epoprostenol f'pazjenti bi persjoni arterjali pulmonari għolja/spettru ta' mard tal-iskleroderma (PAH/SSD) ġew studjati fi prova klinika prospettiva, miftuħa u aleatorja b'dewmien ta' 12-il ġimgħa li fihom, epoprostenol flimkien mat-terapija konvenzjonali ($N = 56$) tqabblu mat-terapija konvenzjonali waħedha ($N = 55$). Hlief għal ħames pazjenti tal-Klassifika funzjonali II tal-NYHA, il-pazjenti kollha kienu jew tal-Klassifika funzjonali III jew IV. It-terapija konvenzjonali varjat fost il-pazjenti u inkludiet uħud jew kull waħda minn dawn li ġejjin: antikoagulanti fi prattikament il-pazjenti kollha, ossiġenu u dijuretiki addizzjonali f'żewġ terzi tal-pazjenti, vasodilataturi orali f'40% tal-pazjenti, u digoxin f'terz mill-pazjenti. Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja għall-istudju kien titjib fis-6MWT. Il-valur medju tal-linja bażi għall-grupp tat-terapija konvenzjonali u għall-grupp ta' epoprostenol flimkien mat-terapija konvenzjonali kien ta' 240 metru u 270 metru, rispettivament. Wara 12-il ġimgħa trattament f'pazjenti li rċievew epoprostenol b'mod kroniku ġiet osservata żieda statistikament sinifikanti fl-indiċi kardijaku (CI) kif ukoll tnaqqis statistikament sinifikanti fil-persjoni arterjali pulmonari medja (PAP_m), il-persjoni atrijali leminija medja (RAP_m), ir-reżistenza vaskulari pulmonari (PVR), u l-persjoni arterjali sistemika medja (SAP_m), meta mqabbla ma' dawk li ma rċievewhx.

Fuq 12-il ġimgħa, ġiet osservata differenza statistika ($p<0.001$) fil-bidla mil-linja bażi għas-6MWT fil-grupp li rċieva epoprostenol flimkien mat-terapija konvenzjonali meta mqabbel mal-grupp li rċieva terapija konvenzjonali waħedha (medja: 63.5 vs. -36.0 metri; medja: 42.9 vs. -40.7 metri).

F'uħud mill-pazjenti, it-titjib beda jidher fi tmiem l-ewwel ġimgħa tat-terapija. Iż-żidiet fil-kapaċità ta' eżerċizzju kienu akkumpanjati minn titjib statistikament sinifikanti fid-dispnea, kif imkejla mill-Indiċi tad-Dispnea ta' Borg. Fit-12-il ġimgħa, il-klassifika funzjonali tal-NYHA tjebet f'21 mill-51 (41%) pazjent ittrattati b'epoprostenol meta mqabbla mal-ebda wieħed mit-48 pazjent ittrattati bit-terapija konvenzjonali waħedha. Madankollu, aktar pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament (28/51 [55%] b'epoprostenol u 35/48 [73%] bit-terapija konvenzjonali waħedha) ma wrew ebda bidla fil-klassifika funzjonali, u 2/51 (4%) b'epoprostenol u 13/48 (27%) bit-terapija konvenzjonali waħedha qalbu għall-aġġar.

Għad-dijalizi renali, il-MAH ippreżenta ħarsa ġenerali lejn 14-il studju li investiga l-użu ta' epoprostenol fid-dijalizi renali: tliet studji crossover, sitt studji kkontrollati kbar u ħames studji ta' emerġenza li huma magħrufin ukoll bħala studji ta' access usa'.

Żewġ studji (30 u 31) indirizzaw il-possibilità li l-pjastrini tal-pazjenti jistgħu jsiru refrattarji għal użu ripetut ta' epoprostenol u għaldaqstant, iqiegħdu f'riskju l-effiċjenza tad-dijalizi wara użu fit-tul. Matul kull dijaliżi, intuża epoprostenol jew heparin għal xahar fl-istudju 30 u għal xahrejn fl-istudju 31. Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni li naqqset l-effiċjenza wara użu ripetut ta' epoprostenol jew heparin, hekk kif muri mit-tneħħija intradijalitika ta' BUN, kreatinina, potassju u bidliet fil-piż.

Fi studji kkontrollati kbar, seħnew emboli kbar f'madwar 9% (n=56) tad-dijalizijiet kollha b'epoprostenol u f'<1% (n=1) tad-dijalizijiet b'heparin. Ħafna mid-dijalizijiet b'epoprostenol (67%) li kienu jeħtieġu bidla tal-kilwa artifiċjali tlestew sussegwentement b'epoprostenol mingħajr emboli. Madankollu, 9 mis-27 dijalizi b'epoprostenol ma rnexxewx wara bosta tentattivi.

Saru żewġ studji kbar prospettivament ikkontrollati (19 u 27), u 5 studji ta' emerġenza biex jinvestigaw il-fsad matul id-dijalizi. Il-pazjenti tqassmu fi gruppi ta' riskju ta' fsad minn 1 sa 4 qabel ma rċievew l-ewwel dijalizi tal-istudju. Kull pazjent ġie assenjat b'mod aleatorju għal sekwenza ta' dijalizi b'heparin jew epoprostenol u rċieva sa 6 dijalizijiet għal kull entrata fl-istudju 19 u sa 3 dijalizijiet għal kull entrata fl-istudju 27.

Il-pazjenti b'Riskju Għoli Ħafna ta' Emorraġija ġew ivvalutati fi studji kkontrollati kbar; 12-il pazjent b'riskju għoli ħafna ta' emorraġija rċievew 35 dijalizi b'epoprostenol u 11-il pazjent irċievew 28 dijalizi b'heparin. Fl-istudji ta' emerġenza, 16-il pazjent irċievew 24 dijalizi b'epoprostenol. Matul l-istess perjodi ta' żmien, meta d-dijalizijiet kollha ġew ikkombinati għal kull trattament (heparin jew epoprostenol), kien hemm aktar pazjenti b'heparin li ġarrbu fsad matul il-jum ta' qabel id-dijalizi (24-0 sigħa), il-jum tad-dijalizi (0-24 siegħa) u l-jum ta' wara d-dijalizi (24-48 hours) meta mqabbla mal-pazjenti b'epoprostenol.

Il-pazjenti b'riskju għoli ta' emorraġija eżatt qabel l-ewwel dijalizi ta' studju, iżda li kellhom fsada fit-3 ijiem ta' qabel, ġew ikklassifikati bħala f'riskju għoli ta' emorraġija. Dsatax-il pazjent irċievew 51 dijalizi b'heparin u 19 irċievew 44 dijalizi b'epoprostenol fi studji kbar ikkontrollati. Tmien pazjenti rċievew 21 dijalizi b'epoprostenol fi studji ta' emerġenza.

Fi studji kbar ikkontrollati, meta ġew ikkombinati d-dijalizijiet kollha, deher li ftit aktar pazjenti b'epoprostenol ġarrbu fsada matul il-jiem ta' qabel id-dijalizi, tad-dijalizi u ta' wara d-dijalizi meta mqabbla mal-pazjenti b'heparin matul l-istess perjodi. Ma kien hemm l-ebda prova konsistenti ċara li l-pazjenti li rċievew wieħed mit-trattamenti kellhom titjib aktar spiss jew qalbu għall-aġħar inqas spiss.

Fl-istudji ta' emerġenza, meta mqabbla ma' kull valutazzjoni ta' qabel id-dijalizi, l-inċidenza ta' fsada naqset b'mod ġenerali ma' kull dijalizi b'epoprostenol. Mill-pazjenti li baqgħu jgarrbu fsada, il-gravità tjobbet b'mod ġenerali aktar spiss u marret għall-aġħar inqas spiss f'pazjenti li rċievew heparin fi studji kbar ikkontrollati.

B'mod ġenerali, dawn ir-riżultati jindikaw li d-dijalizi renali b'epoprostenol kienet ta' benefiċċju kostanti f'pazjenti b'riskju ferm għoli ta' emorraġija. Aktar pazjenti waqfu milli jgarrbu fsada b'epoprostenol u minn dawk li komplew iġarrbu fsad, il-gravità tal-fsada tjobbet aktar spiss minn dik f'pazjenti li saritilhom dijalizi b'heparin.

Wara d-diskussjoni dwar id-dejta tal-effikaċja u s-sikurezza, fl-indikazzjonijiet finali għal Flolan għal pressjoni arterjali pulmonari għolja u dijalizi renali, is-CHMP qabel dwar it-test ipprovdut hawn taħt:

Flolan huwa indikat għal,

Pressjoni Arterjali Pulmonari Għolja

Flolan huwa indikat għat-trattament ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja (PAH) (PAH idjopatika jew li tintiret u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv) f'pazjenti b'sintomi tal-Klassi Funzjonali III-IV tal-WHO sabiex itejjeb il-kapaċità ta' eżerċizzju (ara sezzjoni 5.1).

Dijalizi Renali

Flolan huwa indikat għall-użu f'emodijalizi f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza meta l-użu ta' heparin ikollu riskju għoli li jikkawża jew jiggrava l-fsad jew meta heparin ikun kontraindikata b'xi mod ieħor (ara sezzjoni 5.1).

Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kien hemm differenzi fis-Sezzjoni 4.2 tal-SmPCs bejn l-Istati Membri. F'xi każijiet, dawn id-differenzi huma dovuti għad-differenzi fl-indikazzjonijiet. L-użu ta' Flolan fit-tfal u l-anzjani mhuwiex armonizzat.

Is-CHMP ivvaluta d-dejta sottomessa u rakkomanda l-arranġament mill-ġdid ta' din is-sezzjoni billi tiġi separata l-pożoloġija fl-għoti ta' epoprostenol għall-PAH matul sejbien tad-doża (akuta) f'perjodu qasir kontra infużjoni kontinwa fit-tul.

Għad-dijaliżi renali, is-CHMP irrakkomanda li mal-PI jiżdied li Flolan huwa xieraq għal infużjoni kontinwa biss, jew b'mod intravaskulari jew fid-demmi li jforni d-dijalizatur. Sar qbil ukoll dwar l-iskeda rakkomandata ta' infużjoni fl-adulti.

Sezzjoni 4.3 - Kontra-indikazzjonijiet

Hemm differenzi fit-test tal-kontra-indikazzjonijiet bejn l-Istati Membri u d-dettall mogħti fir-rigward ta' dawn il-kontra-indikazzjonijiet.

Is-CHMP ivvaluta d-dejta mill-istudji kliniċi disponibbli, id-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq u t-tagħrif ippubblikat u qabel mal-kontra-indikazzjonijiet li ġejjin:

Flolan huwa kontra-indikat f'pazjenti b'ipersensittività magħrufa għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti, f'pazjenti b'arrest kardijaku kongestiv li jirriżulta minn disfunzjoni severa fil-ventrikolu tax-xellug. Flolan ma jistax jintuża b'mod kroniku f'pazjenti li jiżviluppaw edema pulmonari matul is-sejbien tad-doża.

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Hemm differenzi fit-twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu inklużi fis-Sezzjoni 4.4, u fid-dettall mogħti fir-rigward ta' dawn it-twissijiet/prekawzjonijiet. Id-differenzi identifikati jinkludu avvenimenti li jseħħu matul l-infużjoni, iskemija f'pazjenti b'angina severa.

Is-CHMP qabel dwar l-arranġament mill-ġdid ta' din is-sezzjoni u ż-żieda tat-twissija dwar pazjenti b'marda tal-arterja koronarja. F'din is-sezzjoni, sar enfasi wkoll fuq l-effetti ipotensivi mtejbja ta' epoprostenol minħabba l-buffer tal-aċetat buffer użat matul id-dijaliżi renali.

Sezzjonijiet oħrajn tal-SmPC

Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddiġh

Is-CHMP qabel li hemm ammont limitat ta' dejta mill-użu ta' epoprostenol f'nisa tqal (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Dan ġie mtenni fis-sezzjoni tal-SmPC. Barra minn hekk, is-CHMP qabel li minħabba n-nuqqas ta' mediċini alternattivi, epoprostenol jista' jintuża f'dawk in-nisa li jagħzlu li jkomplu bit-tqala tagħhom, minkejja r-riskju magħruf ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja matul it-tqala. Finalment, peress li ma hemm l-ebda dejta dwar l-effetti ta' epoprostenol fuq il-fertilità fil-bniedem, dan it-tagħrif ġie introdott fl-SmPC flimkien mat-tagħrif dwar l-istudji riproduttivi fl-animalli li ma wrew ebda effett fuq il-fertilità.

Sezzjoni 4.8 – Avvenimenti avversi

Il-proposta għal bidliet fis-sezzjoni 4.8 kienet primarjament ibbażata fuq il-Profil tas-Sigurtà Ewlieni (CSP) li sar qbil dwaru fl-2009 matul il-Proċedura ta' Qsim tax-Xogħol tal-PSUR (IE/H/PSUR/0018/001).

Dak it-tagħrif diġà kien preżenti fil-parti l-kbira tal-Istati Membri, u b'mod ġenerali kien aċċettabbli. Il-bidliet u l-kjarifiki editorjali ntalbu mis-CHMP fit-tabella tal-ADRs.

F'din is-sezzjoni żdied l-effett tad-doża eċċessiva fuq il-pressjoni tad-demmi.

Sezzjoni 5.1 – Proprjetajiet farmakodinamiċi

Is-CHMP qabel li wara li jiġu kkunsidrati l-aħħar linji gwida tal-SmPC, jeħtieġ li f'din is-sezzjoni jiġdied it-tagħrif li ilu magħruf mill-istudji kliniċi u li jiġġustifika l-indikazzjonijiet.

Il-MAH intalab jevalwa s-sezzjonijiet kollha l-oħra tal-SmPC approvat fuq livell nazzjonali u jissuggerixxi bidliet xierqa fit-test fejn kienu jeżistu divergenzi. Barra minn hekk, saret korrezzjoni ta' żbalji tipografiċi żgħar. Dawn il-bidliet kollha ġew aċċettati mis-CHMP.

Tikkettar

It-tikkettar ġie aġġornat skont l-aħħar mudell tal-QRD v8.

Fuljett ta' Tagħrif

Wara l-bidliet kollha fl-SmPC, hemm bosta bidliet korrispondenti fil-Fuljett ta' Tagħrif. Wara li ġew implimentati l-korrezzjonijiet, sar Test tal-Legjibiltà li ġie sottomess u vvalutat matul il-proċedura ta' riferiment. It-test finali tal-Fuljett ta' Tagħrif ġie adottat mis-CHMP.

Kwalità – Modulu 3

Il-MAH issottometta proposta għall-armonizzazzjoni tal-modulu dwar il-Kwalità. It-tagħrif dwar l-iżvilupp, il-manifattura u l-kontroll tat-trab u s-solvent għas-soluzzjoni għal infużjoni ġie pprezentat b'mod sodisfaċenti. Ir-riżultati tat-testijiet imwettqa jindikaw konsistenza u uniformità sodisfaċenti tal-karatteristiċi importanti tal-kwalità tal-prodott, u min-naħa tagħhom, dawn wasslu għall-konklużjoni li l-prodotti għandu jkollhom prestazzjoni sodisfaċenti u uniformi fil-klinika. Fuq il-bażi tal-analiżi tad-dejta, is-CHMP adotta Modulu 3 armonizzat.

Bħala konklużjoni, fuq il-bażi tal-valutazzjoni tal-proposta tal-MAH u t-tweġibiet u wara d-diskussjonijiet tal-kumitat, is-CHMP adotta l-informazzjoni armonizzata dwar il-prodott għal Flolan u ismijiet assoċjati. B'mod partikolari, ġew armonizzati l-indikazzjonijiet u r-rakkomandazzjonijiet tal-pożoloġija assoċjati tagħhom, it-twissijiet u t-tagħrif dwar il-fertilità, it-tqala u t-treddiġh. Ġie adottat ukoll Modulu 3 armonizzat. Fuq il-bażi ta' dak li ntqal sa issa, is-CHMP iqis li l-proporzjon benefiċċji/riski ta' Flolan u ismijiet assoċjati huwa wieħed favorevoli u li d-dokumenti tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott huma approvabbli.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-kumitat ikkunsidra d-divergenzi identifikati għal Flolan u ismijiet assoċjati rigward l-indikazzjonijiet terapewtiċi, il-pożoloġija, il-kontra-indikazzjonijiet u t-twissijiet.
- Il-kumitat analizza d-dejta sottomessa mill-MAH mill-istudji kliniċi eżistenti, id-dejta dwar il-farmakovigilanza u t-tagħrif ippubblikat li jiġġustifikaw l-armonizzazzjoni proposta tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott.
- Il-kumitat qabel dwar l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif proposta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Flolan u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).