

# Paediatric Worksharing

## Grundlagen

Dr. Barbara Tucek

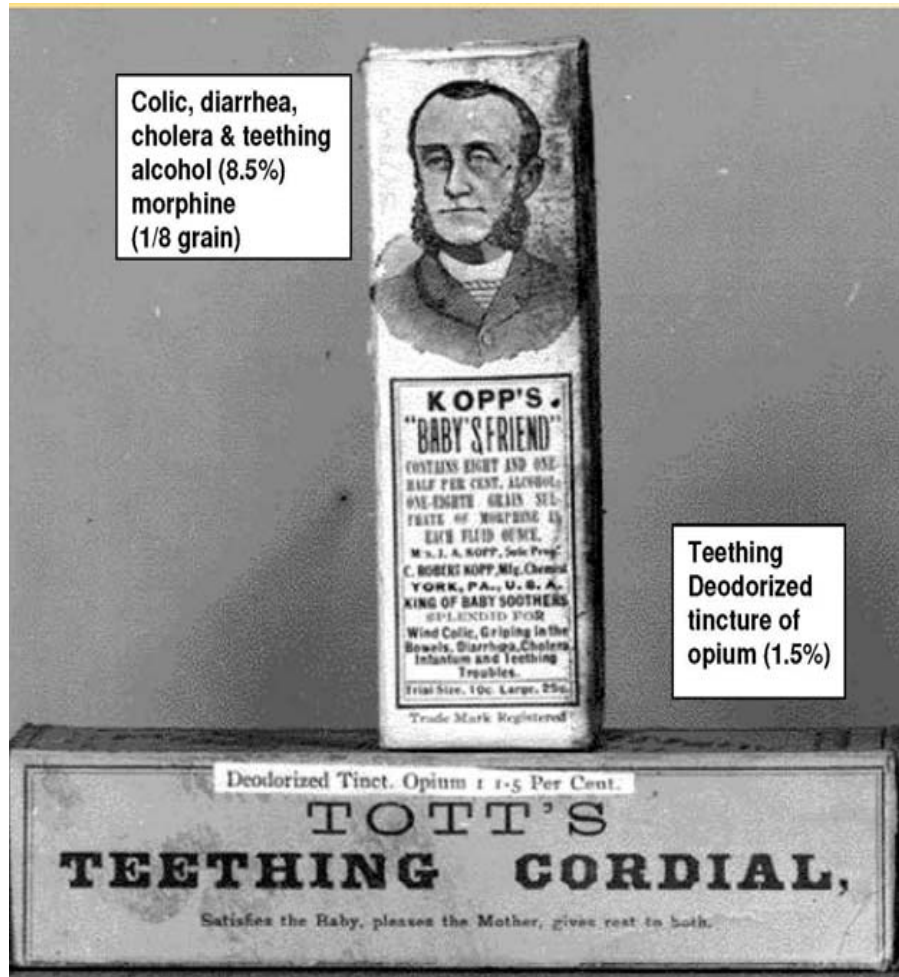
AGES PharmMed, Institut Zulassung & Lifecycle Management

AGES Gespräch „Kinderarzneimittel“

10.06.2010

# Pädiatrische Pharmakotherapie

## Wie alles begann ...



**1851:**  
Kinderheilkunde -  
Eine neues Fach  
im Lehrbetrieb an  
der Wiener  
Medizinischen  
Fakultät

# Die pädiatrische Bevölkerungsgruppe

2001: 1,8 Mio 0-19-Jährige in Österreich

2004: 100 Mio 0-18-Jährige in der EU (20 Prozent!)

2008: 5,4 Mio Geburten in der EU

Frühgeborene  
<36 SS-Woche



Neugeborene  
0-27 Tage



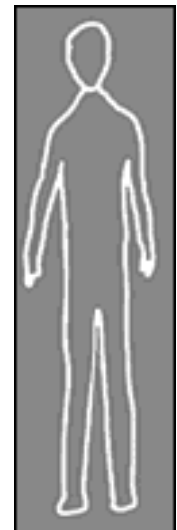
Kleinkind  
28 Tage–23 Monate



Kind  
2.-11.Lj.



Jugendlicher  
12.-18. Lj.



**ICH Topic E11**  
CPMP/ICH/2711/99

## Kinder als „therapeutic orphans“

>50 Prozent der bei Kindern eingesetzten Arzneimittel sind nicht zugelassen

- 40 Prozent bei niedergelassenen Ärzten
- 70 Prozent auf pädiatrischen Intensivstationen
- 90 Prozent auf neonatalen Intensivstationen

Conroy, Arch Dis Child 1999

Turner, Lancet 1996

Conroy, BMJ 2000

# Gefahren fehlender Daten zu Arzneimitteln bei Kindern



- Kein/verzögerter Zugang zu effektiven Therapien
- Einsatz ineffektiver Therapien
- Ineffektive Dosierung / Überdosierung
- Unbekanntes Nebenwirkungsprofil
- Ungeeignete Darreichungsformen
- Keine Produkthaftung durch Hersteller

# Erkenntnis

**„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen und Jugendliche sind keine großen Kinder“**



ist sehr verschieden von der Therapie bei Erwachsenen durch

- Unreife der Organe/ Gewebe
- Wachstum und Entwicklung
- Kinderspezifische Krankheiten  
Neonatologie, Herzinsuffizienz, Leukämie, etc.



- > Große Unterschiede in der PD und PK
- > Große Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit

# Entwicklung des Paediatric WS



**30.11.2004**

## HMA-Meeting in Amsterdam

### Vorschlag

die pädiatrischen Studien, die i. R. des „*Medical & Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies*“ der FDA vorgelegt wurden,  
in der EU im Zuge eines Worksharings zu begutachten

national und via MRP/DCP zugelassene Produkte  
zwei Mitgliedsstaaten (Rapporteur und Co-Rapporteur) Assessment Report

**Ziel:** pädiatrische Daten dem medizinischen Fachpersonal zugänglich zu machen

You are here: [Human Medicines](#) > [CMD\(h\)](#) > [Paediatric Regulation](#) > Article 45 and previous Worksharing

About CMDh
Statistics
Press Releases
Procedural Guidance
CMDh-Referrals
Product Information
Advice from CMDh
Templates
CMD subgroups / working groups
<b>Paediatric Regulation</b>
Guidance Documents
<b>Article 45 and previous Worksharing</b>
Assessment Reports
Questions & Answers
Contact Form
Contact Points
What's new history

### Worksharing on Article 45

- **List of the active substances included in the work-sharing procedure** (Latest update: April 2010)  
*Click [here](#)*
- **List of active substances for which data has been submitted in accordance with Article 45 of the Paediatric Regulation** (March 2010)  
*Click [here](#)*

### Worksharing project on paediatric data

In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader** ([click here to download](#))

- **List of active substances and agreed SPC wordings** - EU work sharing procedure in the assessment of paediatric data (Latest update: April 2010)  
Excel version - *Click [here](#)*

- [... related General Information](#)
- [... related Assessment Reports](#)
- [... Assessment Report Templates](#)

**PREVIOUS EU work sharing procedure in the assessment of paediatric data**

Agreed SPC wordings - **Second wave**

The Paediatric Public Assessment Reports are available on the CMDh Website: <http://www.hma.eu/270.html>

Active Substance	MAH	Product/ Pharmaceutical form (if applicable)	Section in SPC	Final agreed SPC wording
Desflurane	Baxter		4,4	<p><u>Special warnings and precautions for use</u></p> <p>[...]Use of inhaled anaesthetic agents has been associated with very rare increases in serum potassium levels that have resulted in death in children during the postoperative period. The condition has been described in patients with latent as well as overt neonatal Duchenne muscular dystrophy. Use of suxamethonium has been associated with most, but not all of these cases. These patients may also have muscle damage with increased serum creatine kinase concentration and myoglobinuria. Despite the similarity in presentation to malignant hyperthermia, patients exhibited signs or symptoms of muscle rigidity or hypermetabolic state. Prompt and vigorous treatment for hyperkalemia is recommended. Subsequent evaluation for latent neuromuscular disease is indicated.</p>
Fluvastatin	Novartis		4,2	<p><u>"Children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia</u></p> <p>Prior to initiating treatment with Lescol/Lescol XL in children and adolescents aged 9 years and older with heterozygous familial hypercholesterolemia, patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet. Dietary therapy should be continued during treatment. The recommended starting dose is 40 mg (1 capsule Lescol 40 mg) or 80 mg (1 tablet Lescol XL 80 mg once daily or one capsule Lescol 40 mg twice daily). The dose of 20 mg fluvastatin (1 capsule Lescol 20 mg) may be adequate in mild cases. Starting doses should be individualized based on clinical response and the recommended goal of therapy to be accomplished. The use of fluvastatin in combination with nicotinic acid, cholestyramine, or fibrates in children and adolescents has not been studied.</p>
Fluvastatin	Novartis		4,4	<p><u>"Children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia</u></p> <p>In patients aged &lt;18 years, efficacy and safety have not been studied for treatment periods longer than two years. No data are available on intellectual and sexual maturation for prolonged treatment period. The long-term efficacy of Lescol/ Lescol XL therapy in children with heterozygous familial hypercholesterolemia and mortality in adulthood has not been established. (see Section 5.1)</p> <p>Fluvastatin has only been investigated in children of 9 years and older with heterozygous familial hypercholesterolemia (for pharmacodynamic properties). In the case of pre-pubertal children, as experience is very limited in this group, the potential for adverse effects should be evaluated before the initiation of treatment."</p>
Fluvastatin	Novartis		4,8	<p><u>"Children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia</u></p> <p>The safety profile of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia assessed in 114 patients in two open non-comparative clinical trials was similar to the one observed in adults. In both clinical trials no effect was observed on growth and development. The ability of the trials to detect any effect of treatment in this area was however low."</p>
Fluvastatin	Novartis		5,1	<p><u>"Children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia</u></p> <p>The safety and efficacy of Lescol and Lescol XL in children and adolescent patients aged 9 - 16 years of age with heterozygous familial hypercholesterolemia have been evaluated in 2 open label, uncontrolled clinical trials of 2 years' duration. 114 patients (66 boys and 48 girls) were treated with either Lescol capsules 20 mg - 40 mg bid or Lescol XL 80 mg extended release tablets using a dose-titration regimen based on clinical response. The first study enrolled 29 pre-pubertal boys, 9-12 years of age, who had an LDL-C level &gt; 90th percentile for age and one parent with heterozygous familial hypercholesterolemia and either a family history of premature ischemic heart disease or tendon xanthomas. The mean body</p>

27.12.2006

## Kundmachung der Paediatric Regulation im Amtsblatt der Europäischen Union

27.12.2006

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

L 378/1

I

(Veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 12. Dezember 2006

über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

(Text von Bedeutung für den EWR)

26.01.2007

**Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006** des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in der Europäischen Union

## Zentrale Elemente

- Gesetzliche Verpflichtung zur Durchführung von Arzneimittelstudien an Kindern
- Einrichtung eines Expertenkomitees bei der EMA  
Paediatric Committee – PDCO
- Anreize für die Industrie

# Ziele der Verordnung



## „Better medicines for children“

- ethisch vertretbare, qualitative hochwertige **Arzneimittelforschung**
- **Zulassung** von Arzneimitteln für Kinder in allen Mitgliedsstaaten erhöhen  
Entwicklung und Zugänglichkeit erleichtern
- Verfügbare **Informationen** verbessern (Produktinformationen)

Gleichzeitig aber:

- Vermeidung unnötiger Studien an Kindern
- keine Verzögerung der Zulassung von Arzneimitteln für Erwachsene

# Bestandteil der Paediatric Regulation ...



**... ist das Paediatric Worksharing  
Artikel 45 & 46**

- **Artikel 45** (1) der Verordnung Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates

### ***Pädiatrische Studien,***

*die **bereits vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung abgeschlossen** wurden und in der Gemeinschaft **zugelassene** Arzneimittel betreffen, werden der zuständigen Behörde vom Genehmigungsinhaber bis zum 26. Januar 2008 zur Bewertung vorgelegt.*

*Die zuständige Behörde kann die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage **aktualisieren** und die Genehmigung entsprechend ändern.*

*Die zuständigen Behörden tauschen Informationen über die vorgelegten Studien und gegebenenfalls über deren Auswirkungen auf betroffene Genehmigungen aus.*

*Die EMA koordiniert den Informationsaustausch.*

## Ziel des Art. 45 Worksharings

- Sicherheit/Wirksamkeit der Arzneimittel für Kinder überprüfen, update SPC & PIL (Fach- und Gebrauchsinformation)
- Informationen über „Kinder-Arzneimittel“ (0 - 18 Jahre) medizinischem Fachpersonal, Patienten bzw. deren Eltern verfügbar zu machen.



# Organisation des Worksharings

Betrifft: national und via MRP/DCP zugelassene Arzneimittel (Zentrale Zulassung in EMA)

EMA: Übersicht der gemäß Art. 45 ausgewählten Wirkstoffe

Mitgliedsstaaten: melden Wirkstoffe, für die sie als Rapporteur fungieren wollen  
Bestellung des Rapporteurs durch CMDh

→ aktuell sieben Wellen im Worksharing, Österreich bei sechs Verfahren

Rapporteur:

Rifaximin, Mepivacain, Loratadin, Milrinone, Timolol, Valaciclovir

abgeschlossen

gestartet

„pre-start“

EMA: informiert Zulassungsinhaber über

- Staat, der als Rapporteur agiert
- Zeitplan und Kontaktdetails für die Vorlage der pädiatrischen Studien

Weiterer Verfahrensablauf: Rapporteur zuständig (Timetable etc.)

# Organisation des Worksharings



## Grober Ablauf

- Dem Rapporteur sind alle Studien/Publicationen vorzulegen, die bisher noch nicht eingereicht wurden.  
elektronisch binnen einem Monat nach Aufforderung
- Rapporteur erstellt Assessment Report mit Textvorschlag.  
Wenn Konsens mit Mitgliedsstaaten -> nationale Änderung/Variation
- CMDh website pPdAR (Public Paediatric assessment Report)
- Alle MAH mit gleichem Wirkstoff: update SPC, PIL
- BfARM- bzw. BASG website: deutsche Übersetzung sämtlicher Textteile der SPC & PIL in Bezug auf „Kinder“



Home | HMA Joint | **Human Medicines** | Veterinary Medicines

Heads of Agencies | **CMD(h)** | MRI Product Index | Directory

You are here: [Human Medicines](#) > [CMD\(h\)](#) > [Paediatric Regulation](#) > Assessment Reports

About CMDh
Statistics
Press Releases
Procedural Guidance
CMDh-Referrals
Product Information
Advice from CMDh
Templates
CMD subgroups / working groups
<b>Paediatric Regulation</b>
Guidance Documents
Article 45 and previous Worksharing
<b>Assessment Reports</b>
Article 45 work-sharing
Article 46 work-sharing
Previous worksharing project
Questions & Answers
Contact Form
Contact Points
What's new history

### Assessment Reports on Paediatric Data

**Article 45 work-sharing** [click here](#)

Article 46 work-sharing [click here](#)

Previous worksharing project [click here](#)



Home | HMA Joint | **Human Medicines** | Veterinary Medicines

Heads of Agencies | **CMD(h)** | MRI Product Index | Directory

You are here: [Human Medicines](#) > [CMD\(h\)](#) > [Paediatric Regulation](#) >

About CMDh
Statistics
Press Releases
Procedural Guidance
CMDh-Referrals
Product Information
Advice from CMDh
Templates
CMD subgroups / working groups
<b>Paediatric Regulation</b>
Guidance Documents
Article 45 and previous Worksharing
<b>Assessment Reports</b>
<b>Article 45 work-sharing</b>
Article 46 work-sharing
Previous worksharing project
Questions & Answers
Contact Form
Contact Points
What's new history

### Article 45 work-sharing

- **Amikacin sulphate**  
End of Procedure: 22/12/2009  
Date of Publication: 23/02/2010  
[Click here](#)
- **Amlodipine**  
End of Procedure: 21/10/2009  
Date of Publication: 26/11/2009  
Update: 06/04/2010  
Clean version [Click here](#)  
Track changes [Click here](#)
- **Betula verrucosa**  
End of Procedure: 05/03/2010  
Date of Publication: 27/04/2010  
[Click here](#)
- **Bisacodyl**  
End of Procedure: 20/11/2009  
Date of Publication: 11/01/2010  
[Click here](#)
- **Colestyramine**  
End of Procedure: 19/08/2009  
Date of Publication: 11/01/2010  
[Click here](#)
- **Felodipine**  
End of Procedure: 15/10/2009  
Date of Publication: 26/11/2009  
[Click here](#)
- **Fentanyl**  
End of Procedure: 22/11/2009  
Date of Publication: 23/03/2010

# Textempfehlung für die Fach- und Gebrauchsinformation

[www.basg.at](http://www.basg.at)



DEUTSCH ENGLISH WT

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
AGES PharmMed

STARTSEITE ÜBER UNS NEWS CENTER AR

Startseite » Arzneimittel » Kinderarzneimittel

Seite drucken

## Kinderarzneimittel

- › Amtliche Nachrichten
- › Elektronische Einreichung
- › Vor der Zulassung
- › Zulassung
- › Nach der Zulassung
- ▼ **Kinderarzneimittel**
  - › Leitlinie
  - › Paediatric Worksharing
  - › Pädiatrieausschuss
  - › Formulare
  - › FAQ
- › Abgrenzung
- › Arzneimittel-Qualität
- › Österreichisches Arzneibuch
- › Impfstoffe
- › Blut
- › Gewebe
- › Suchtmittel
- › Formulare
- › FAQ

### Informationen zu

[Leitlinie](#) »

[Paediatric Worksharing Update FI/GI](#)

[Pädiatrieausschuss](#) »

[Formulare](#) »

Kinderarzneimittel

[FAQ](#) »

Kinderarzneimittel

Erstellt am: 08.03.2009

© 2009 – Bundesamt für Sicherheit im Gesund

DEUTSCH ENGLISH WHAT'S NEW | PRESSE | KONTAKT | NEW

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
AGES PharmMed

STARTSEITE ÜBER UNS NEWS CENTER ARZNEIMITTEL PHARMAKOVIGILANZ M

Startseite » Arzneimittel » Kinderarzneimittel » Paediatric Worksharing » Textempfehlung

Seite drucken

## Textempfehlung PAR

- › Amtliche Nachrichten
- › Elektronische Einreichung
- › Vor der Zulassung
- › Zulassung
- › Nach der Zulassung
- ▼ **Kinderarzneimittel**
  - › Leitlinie
  - › Paediatric Worksharing
    - › **Textempfehlung PAR**
  - › Pädiatrieausschuss
  - › Formulare
  - › FAQ
- › Abgrenzung
- › Arzneimittel-Qualität
- › Österreichisches Arzneibuch
- › Impfstoffe
- › Blut
- › Gewebe
- › Suchtmittel
- › Formulare

Empfehlungen zu den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinf für die Anwendung bei Kindern

Die abgeschlossenen Paediatric Assessment Reports (PAR) werden auf der W Heads of Medicines Agencies (<http://www.hma.eu/cmdh.html>) veröffentlicht enthaltenen Textempfehlungen müssen auf Deutsch übersetzt und in die ents Abschnitte der Fach- und Gebrauchsinformation übernommen werden.

Es wird empfohlen, die unter nachfolgendem Link publizierten deutschsprachig Übersetzungen zu verwenden. Diese wurden in Absprache mit dem deutscher Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu den jeweiligen erstellt und veröffentlicht.

[Link](#)

[BfArM-Übersetzungen](#)

Erstellt am: 20.04.2010

## Art. 45 Welche Daten sollen übermittelt werden?

- **Alle Daten**, inklusive publizierter Informationen, zur Qualität, Präklinik (z.B. juvenile toxicology studies) und Klinik (Phase I bis IV), **die für das pädiatrische Assessment relevant sind**

**publiziert oder unpubliziert  
beendet oder abgebrochen  
unabhängig vom Studienort und -sponsor  
alle Studien, die Patienten < 18 Jahre inkludieren  
d.h. auch Studien, die Erwachsene und Kinder inkludieren**

Art. 45: auch „Kinder“-Studien, die nicht MAH gesponsert sind  
z.B. akademische Studien

# Welche Daten sollen übermittelt werden?



## Kurzer kritischer Expert Overview

- Analyse der Studien
- Analyse der Literatur inkl. Information zur Recherche für die Publikationsliste.
- Produkthistorie v.a. im Hinblick auf päd. Indikationen u. bereits vorgelegte Studien.
- bei MAH-Wechsel Info, von welchem MAH welche Studien vorgelegt wurden.
- Zulassungsstatus in den Mitgliesstaaten
- Empfehlung für Produktinformation (SPC, PIL) basierend auf den vorliegenden pädiatrischen Daten oder eine Begründung, dass keinerlei Textänderung nötig ist.

**Relevante PSUR-Daten** oder Verweise auf bereits übermittelte PSUR´s

# Wie sollen die Daten übermittelt werden?



- ✓ Study Reports vorzugsweise im **CTD Format**
- ✓ **Word** oder **PDF**
- ✓ Wenn Studie nicht in **englischer Sprache** verfügbar, dann begleitend Synopsis auf englisch
- ✓ Daten **elektronisch** übermitteln
- ✓ **Overview: Auflistung** aller verfügbaren Informationen/Studien

**bitte nicht:** bereits eingereichte Daten nochmals vorlegen

# Art. 45



- **Binnen 60 Tagen nach Verfahrensende**  
**public Paediatric Assessment Report (pPdAR)** auf **CMDh website**
- **Binnen 90 Tagen nach Veröffentlichung des pPdAR**  
**Einreichung des Änderungsantrags (SPC/PIL)** für alle Produkte mit demselben Wirkstoff und Darreichungsform.  
Primär MAH verantwortlich, sonst Aufforderung durch Behörde.  
Keine Daten notwendig, aber Bestätigung, dass Textteile dem Art. 45 WS entsprechen, keine zusätzlichen Text-Änderungen.

## Das bedeutet:

- Variation für MRP/DCP: verkürzt, kein PVAR/FVAR.
- Änderung national zugelassenes Arzneimittel: Textumsetzung binnen 30 Tagen

MAH: bitte Behörden-websites bez. beendetem Art. 45 WS checken

# Art. 46



- Betrifft: national/MRP/DCP zugelassene Arzneimittel (CP in EMA)
- „pädiatrische Textabschnitte“ der FI/GI harmonisieren
- dem Art. 45 sehr ähnlich, aber **Achtung:**
- **Nur MAH-gesponserte Studien betroffen**, die Kinder eines zugelassenen Arzneimittels einschließen, egal ob mit oder ohne PIP, [abgeschlossen nach 26.01.2007](#) = Inkrafttreten der Päd. Regul.
- Innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Studie -> Info an zuständige Behörden (Cover letter, line listing betroffenen Produkte), wo Produkte zugelassen sind + EMA, Daten auf Abruf

*Abschluss Studie = letzte Visite des letzten Patienten gem. Letztversion des Protokolls (Comm GL on PIP)*

- wie Art. 45 : EMA Übersichtsliste, 1 Rapporteur -> Timetable  
Rapporteur kann Produkt Information (PI) updaten  
Behörden tauschen sich untereinander aus, EMA koordiniert Informationsaustausch

# Article 46



- pPdAR inkl. Textteile für SPC & PIL auf CMD(h) website
  - **innerhalb von 90 Tagen nach dieser Veröffentlichung** können andere MAHs mit Produkten desselben Wirkstoffs und Darreichungsform, wenn aus Sicherheitsgründen notwendig, eine Variation beantragen, um diesen Text einzufügen (safety information). Keine zusätzlichen Daten notwendig!
- MAH ist verantwortlich, innerhalb von 90 Tagen einzureichen. Bestätigung, dass der Text dem des Art. 46 WS entspricht, keine weiteren Änderungen. Wenn MAH nicht einreicht, fordert Behörde auf.

## Das bedeutet:

- Variation für MRP/DCP: beschleunigt, kein PVAR/FVAR.
- Änderung national zugelassenes Arzneimittel: Textumsetzung binnen 30 Tagen

MAH bitte Behörden websites bez. beendetem Art. 46 WS checken

# Was passiert, wenn keine Einigung unter den Mitgliedsstaaten?



- Im Falle, dass kein Übereinkommen nach Diskussionen zwischen den Mitgliedsstaaten getroffen werden kann, kann der Rapporteur die Angelegenheit mit dem Ziel einen Konsensus zu erreichen an das CMD(h) weitergeben.

Wir empfehlen ...

<http://www.hma.eu/216.html>



**BEST PRACTICE GUIDE  
ARTICLE 45 – PAEDIATRIC REGULATION  
EU WORK SHARING PROCEDURE**

**BEST PRACTICE GUIDE  
ARTICLE 46 – PAEDIATRIC REGULATION  
(EU WORK SHARING PROCEDURE)**



**RECOMMENDATIONS ON SUBMISSION AND ASSESSMENT  
IN PAEDIATRIC WORKSHARING**

*Doc. Ref.: CMDh/141/2009  
December 2009*

**1. INTRODUCTION**

This guidance should be read in conjunction with the Best Practice Guides for Article 45 and 46 paediatric work-sharing procedures. It is intended to provide guidance for both MA holders to facilitate assessment of submitted studies, and for assessors to ensure a consistent approach to assessment and to making recommendations for updating product information. The submission guidance (Section 2) is primarily to assist MA holders and the assessment guidance (Section 3) is primarily to assist assessors and ensure consistency. These two sections are intended as complementary.

# Auswirkungen des Päd. WS auf die Abschnitte der FI & GI



## › Bereits bestehende Anwendung am Kind

Ergebnis der Worksharing-Verfahren	Empfehlung für FI / GI
Keine neue Information	Keine Textänderung
Neue Information ohne Auswirkung auf Indikation und/oder Dosierung	Zusätzliche Information zu Studien in Abschnitt 5.1
Neue Information mit Auswirkung auf Indikation und/oder Dosierung	Entsprechende Änderungen in Abschnitt 4.1 und 4.2 sowie zusätzliche Information in Abschnitt 5.1
Neue sicherheitsrelevante Information ohne Auswirkung auf Nutzen/Risiko-Profil	Zusätzliche sicherheitsrelevante Informationen in den Abschnitten 4.3 bis 4.9
Neue sicherheitsrelevante Information ohne Auswirkung auf Nutzen/Risiko-Profil	Entsprechende Änderungen Indikation, Dosierung und Sicherheit betreffend in Abschnitten 4.1 bis 4.9

## › Noch keine Anwendung am Kind

Ergebnis der Worksharing-Verfahren	Empfehlung für FI / GI
Keine Angaben zu Sicherheit und Wirksamkeit	Keine Anwendung am Kind in Abschnitt 4.2 empfohlen, Informationen zu Studien in Abschnitt 5.1
Kein therapeutischer Nutzen bei Anwendung am Kind, sicherheitsrelevante Angaben	Keine Anwendung am Kind in Abschnitt 4.2 empfohlen, Information zu Studien in Abschnitt 5.1, zusätzliche Warnhinweise und Kontraindikationen in den Abschnitten 4.3 und 4.4
Neue Informationen betreffend zusätzliche Indikationen und neue Dosierungsempfehlung bei Anwendung am Kind	Änderung in den Abschnitten 4.1 und 4.2 Indikation und Dosierung betreffend sowie Aufnahme der entsprechenden Studienergebnisse in Abschnitt 5.1

