

Bilag II

Ændringer til produktresuméet og indlægssedlen fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Dette produktresumé og denne indlægssedel er resultatet af referralproceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende efter behov blive opdateret af den relevante myndighed i medlemsstaten i samarbejde med referencemedlemsstaten i overensstemmelse med de procedurer, der er fastlagt i kapitel 4 af titel III af direktiv 2001/83/EC.

ÆNDRINGER, DER SKAL INKLUDERES I DE RELEVANTE PUNKTER AF PRODUKTRESUMEET FOR CRESTOR OG RELATEREDE NAVNE

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

[Ordlyden vedrørende indikationen for behandling af hyperkolesterolæmi skal erstattes af følgende:]

Behandling af hyperkolesterolæmi

Voksne, unge og børn på 6 år og derover med primær hyperkolesterolæmi (type IIa inklusive heterozygot familiær hyperkolesterolæmi) eller kombineret dyslipidæmi (type IIb), som supplement til diæt, når responset på diæt og andre ikke-farmakologiske foranstaltninger (f.eks. motion og vægtreduktion) er utilstrækkeligt.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi, som supplement til diæt og anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-afereose), eller hvis sådanne behandlinger ikke er velegnede.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

[Eksisterende information om den pædiatriske population skal erstattes af følgende:]

Pædiatrisk population

Den pædiatriske population bør kun behandles af specialister.

Børn og unge i alderen 6 til 17 år (Tanner Stage <II-V)

Hos børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er den normale startdosis 5 mg dagligt.

- Hos børn i alderen 6 til 9 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er det normale dosisinterval 5-10 mg oralt én gang dagligt. Sikkerheden og virkningen af doser over 10 mg er ikke undersøgt i denne population.
- Hos børn i alderen 10 til 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er det normale dosisinterval 5-20 mg oralt én gang dagligt. Sikkerheden og virkningen af doser over 20 mg er ikke undersøgt i denne population.

Titring skal ske i henhold til pædiatriske patienters individuelle reaktion og tolerabilitet i henhold til anbefalingerne for behandling af børn (se pkt. 4.4). Børn og teenagere skal sættes på en standard kolesterolsænkende diæt før opstart af rosuvastatinbehandling. Denne diæt skal følges under rosuvastatinbehandling.

Erfaringen hos børn med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er begrænset til et lille antal børn i alderen 8 til 17 år.

40 mg-tabletten er ikke egnet til pædiatriske patienter.

Børn under 6 år

Sikkerheden og virkningen hos børn under 6 år er ikke klarlagt. Derfor anbefales Crestor ikke til børn under 6 år.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[Eksisterende information om den pædiatriske population skal erstattes af følgende:]

Pædiatrisk population

Vurdering af lineær vækst (højde), vægt, BMI (*Body Mass Index*) og sekundære indikationer på seksuel modning ifølge Tanner Stage hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, som tager rosuvastatin, er

begrænset til en 2-årig periode. Efter 2 års studiebehandling blev der ikke registreret nogen påvirkning af vækst, vægt, BMI eller seksuel modning (se pkt. 5.1).

I et klinisk forsøg, hvor børn og unge fik rosuvastatin i 52 uger, blev der hyppigere observeret stigninger i kreatinkinase til mere end 10 gange øvre grænseværdi og muskelsymptomer efter motion eller øget fysisk aktivitet end i kliniske forsøg med voksne (se pkt. 4.8).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

[Eksisterende information om den pædiatriske population skal erstattes af følgende:]

Pædiatrisk population

I et dobbelblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret 12-ugers multicenterstudie (n=176, 97 drenge og 79 piger), efterfulgt af en 40-ugers (n=173, 96 drenge og 77 piger) open-label dosistitreringsfase for rosuvastatin, fik patienter i alderen 10-17 år (Tanner Stage II-V, kvinder mindst ét år efter menarche) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi rosuvastatin 5, 10 eller 20 mg eller placebo dagligt i 12 uger, hvorefter alle fik rosuvastatin dagligt i 40 uger. Ved inklusionen i forsøget var ca. 30 % af patienterne 10-13 år og ca. 17 %, 18 %, 40 % og 25 % var henholdsvis på Tanner Stage II, III, IV og V.

LDL-C var reduceret med 38,3 %, 44,6 % og 50,0 % ved henholdsvis rosuvastatin 5, 10 og 20 mg sammenlignet med 0,7 % ved placebo.

Efter den 40-ugers open-label-titrering til måldosis ved doser på op til maksimalt 20 mg én gang dagligt havde 70 ud af 173 patienter (40,5 %) opnået LDL-C-målet på under 2,8 mmol/l.

Efter 52 ugers forsøgsbehandling blev der ikke registreret nogen påvirkning af vækst, vægt, BMI eller seksuel modning (se pkt. 4.4). Dette studie (n=176) egnede sig ikke til sammenligning af sjældne uønskede hændelser.

Rosuvastatin blev også undersøgt hos 198 børn i alderen 6 til 17 år (88 drenge og 110 piger, Tanner stage \leq II-V) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi i et 2-årigt studie med åben behandling og titrering til måldosis. Startdosis til alle patienter var 5 mg rosuvastatin én gang dagligt. Patienter i alderen 6 til 9 år (n = 64) kunne titreres til en maksimal dosis på 10 mg én gang dagligt, og patienter i alderen 10 til 17 år (n = 134) til en maksimal dosis på 20 mg én gang dagligt.

Efter 24 måneders behandling med rosuvastatin var den gennemsnitlige, procentvise reduktion i LDL-C i forhold til baseline -43 % (beregnet ved mindste kvadraters metode) (baseline: 236 mg/dl, måned 24: 133 mg/dl). I de enkelte aldersgrupper var den gennemsnitlige, procentvise reduktioner i LDL-C i forhold til baseline henholdsvis -43 % (beregnet ved mindste kvadraters metode) (baseline: 234 mg/dl, måned 24: 124 mg/dl), -45 % (baseline: 234 mg/dl, 124 mg/dl) og -35 % (baseline: 241 mg/dl, måned 24: 153 mg/dl) i aldersgrupperne 6 til <10, 10 til <14 og 14 til <18.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg og 20 mg medførte også statistisk signifikante gennemsnitlige ændringer i forhold til baseline hvad angik følgende sekundære lipid- og lipoproteinvariable: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Disse ændringer var alle i retning af forbedret lipidrespons og blev fastholdt over 2 år.

Der blev ikke observeret nogen indvirkning på vækst, vægt, BMI eller seksuel modning efter 24 måneders behandling (se pkt. 4.4).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rosuvastatin i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af homozygot familiær hyperkolesterolæmi, primær kombineret (blandet) dyslipidæmi og ved forebyggelse af kardiovaskulære hændelser (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

[Eksisterende information om den pædiatriske population skal erstattes af følgende:]

Pædiatrisk population: To farmakokinetiske studier med rosuvastatin (givet som tabletter) hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år og 6-17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (i alt 214 patienter) viste, at eksponeringen hos pædiatriske patienter tilsyneladende er sammenlignelig med eller lavere end eksponeringen hos voksne patienter. Rosuvastatineksponeringen var forudsigelig med hensyn til dosis og tid over en 2-årig periode.

ÆNDRINGER, DER SKAL INDFØRES I DE RELEVANTE AFSNIT AF INDLÆGSSEDLEN FOR CRESTOR OG TILKNYTTETE NAVNE

1. Virkning og anvendelse

[Eksisterende ordlyd i dette afsnit skal erstattes af følgende:]

Crestor tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes statiner.

Du har fået ordineret Crestor fordi:

- du har for meget kolesterol i blodet, og derfor kan risikere at få en blodprop eller et slagtilfælde. Crestor anvendes hos voksne, unge og børn på 6 år og derover til behandling af forhøjet kolesterol.

Du er blevet rådet til at tage statiner, da kostomlægning og mere motion ikke altid er nok til at sænke kolesteroltallet. Du skal fortsætte med din kolesterolfattige kost og med at motionere, mens du tager Crestor.

Eller

- Du har andre faktorer, der øger din risiko for at få en blodprop i hjertet, et slagtilfælde eller helbredsproblemer relateret hertil.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Crestor

[Eksisterende information om den pædiatriske population skal erstattes af følgende:]

Børn og unge

- **hvis patienten er under 6 år:** Crestor bør ikke gives til børn under 6 år.
- **hvis patienten er under 18 år:** Crestor 40 mg egner sig ikke til brug hos børn og unge under 18 år

3. Sådan skal du tage Crestor

[Eksisterende information om den pædiatriske population skal erstattes af følgende:]

Brug til børn og teenagere i alderen 6– 17 år

Den sædvanlige startdosis er 5 mg. Din læge kan øge din dosis for at finde den mængde Crestor, der passer til dig. Den maksimale daglige Crestor-dosis er 10 mg til børn i alderen 6 til 9 år og 20 mg til børn i alderen 10 til 17 år. Tag din dosis én gang om dagen. Crestor **40 mg** må **ikke** anvendes til børn.