

## **Anhang II**

### ***Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage vorgelegt von der Europäischen Arzneimittel-Agentur***

Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind das Ergebnis des Referral Verfahrens.

Die Produktinformation kann nachfolgend von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, gegebenenfalls in Abstimmung mit dem Referenzmitgliedstaat, gemäß der in Kapitel 4 des Titel III der Richtlinie 2001/83/EG festgelegten Verfahren, aktualisiert werden.

## **ÄNDERUNGEN, DIE IN DIE RELEVANTEN ABSCHNITTE DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS VON CRESTOR UND ZUGEHÖRIGE NAMEN EINZUFÜGEN SIND**

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

*[Der Wortlaut der Indikation für die Behandlung von Hypercholesterinämie sollte durch den Folgenden ersetzt werden:]*

##### **Behandlung von Hypercholesterinämie**

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

*[Die vorhandene Information zu Kindern und Jugendlichen sollte durch die Folgende ersetzt werden:]*

##### **Kinder und Jugendliche**

Die pädiatrische Anwendung sollte nur von Spezialisten durchgeführt werden.

##### Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren (Tanner-Stadium < II-V)

Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 5 mg täglich.

- Bei Kindern zwischen 6 und 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt der übliche Dosisbereich bei 5-10 mg 1-mal täglich zur Einnahme. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 10 mg wurden bei dieser Gruppe nicht untersucht.
- Bei Kindern zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt der übliche Dosisbereich bei 5-20 mg 1-mal täglich zur Einnahme. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 20 mg wurden bei dieser Gruppe nicht untersucht.

Wie von pädiatrischen Behandlungsempfehlungen empfohlen, sollte die Titration bei pädiatrischen Patienten gemäß ihrer individuellen Reaktion und Tolerabilität erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Kinder und Jugendliche sollten auf eine standardisierte cholesterinsenkende Diät eingestellt werden, bevor eine Behandlung mit Rosuvastatin begonnen wird. Diese Diät sollte während der Behandlung mit Rosuvastatin fortgeführt werden.

Erfahrungen bei Kindern mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind auf eine kleine Anzahl von Kindern im Alter zwischen 8 und 17 Jahren begrenzt.

Die 40-mg-Tablette ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht geeignet.

##### Kinder unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von CRESTOR bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*[Die vorhandene Information zu Kindern und Jugendlichen sollte durch die Folgende ersetzt werden:]*

##### Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung des Längenwachstums (Körpergröße), Gewichts, BMI (*Body Mass Index*) und sekundärer Merkmale der sexuellen Reifung anhand der Tanner-Stadien bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 17 Jahren, die Rosuvastatin einnehmen, beschränkt sich auf einen Zeitraum von zwei Jahren. Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin 52 Wochen erhielten, wurde im Vergleich zu klinischen Studien mit Erwachsenen ein Anstieg des CK-Wertes um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes und muskuläre Symptome nach sportlicher Betätigung oder anderen verstärkt körperlichen Aktivitäten häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

*[Die vorhandene Information zu Kindern und Jugendlichen sollte durch die Folgende ersetzt werden:]*

### Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multi-Center-Studie über 12 Wochen (n=176, 97 männlich und 79 weiblich), gefolgt von einer 40-wöchigen (n=173, 96 männlich und 77 weiblich), offenen Rosuvastatin-Dosis-Titrationsphase, erhielten Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10-17 Jahren (Tanner-Stadium II-V, Mädchen frühestens ein Jahr nach ihrer ersten Menstruation) 5, 10 oder 20 mg Rosuvastatin bzw. Placebo täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Anschließend erhielten alle Patienten für 40 Wochen täglich Rosuvastatin. Zu Studienbeginn waren ungefähr 30 % der Patienten 10-13 Jahre alt, und ungefähr 17 %, 18 %, 40 % und 25 % waren in Tanner-Stadium II, III, IV bzw. V.

Rosuvastatin senkte das LDL-C um 38,3 % (bei 5 mg), 44,6 % (bei 10 mg) und 50 % (bei 20 mg) verglichen mit 0,7 % unter Placebo.

Am Ende der 40-wöchigen, offenen Titration bis zur Zieldosis, d. h. bis zu einer Maximaldosis von 20 mg einmal täglich, hatten 70 von 173 Patienten (40,5 %) das Ziel von weniger als 2,8 mmol/l LDL-C erreicht.

Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation zeigte sich kein Einfluss auf Wachstum, Körpergewicht, BMI oder sexuelle Reifung (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studie (n=176) wurde nicht auf den Vergleich seltener unerwünschter Arzneimittelereignisse ausgelegt.

Rosuvastatin wurde auch in einer 2-jährigen, offenen Studie mit Titration bis zur Zieldosis an 198 Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 6 bis 17 Jahren (88 männlich und 110 weiblich, Tanner-Stadium < II-V) untersucht. Die Anfangsdosis für alle Patienten betrug 5 mg Rosuvastatin 1-mal täglich. Patienten im Alter von 6 bis 9 Jahren (n=64) konnten auf eine Maximaldosis von 10 mg 1-mal täglich titriert werden und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren (n=134) auf eine Maximaldosis von 20 mg 1-mal täglich.

Gemessen am Ausgangswert betrug nach 24 Behandlungsmonaten mit Rosuvastatin die mittlere prozentuale LS-Reduktion des LDL-C -43 % (Ausgangswert: 236 mg/dl, Monat 24: 133 mg/dl). Für die jeweiligen Altersgruppen betragen die mittleren prozentualen LS-Reduktionen des LDL-C gemessen am Ausgangswert -43 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl), -45 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl) und -35 % (Ausgangswert: 241 mg/dl, Monat 24: 153 mg/dl) in den Altersgruppen 6 bis < 10, 10 bis < 14 bzw. 14 bis < 18.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg und 20 mg erreichte darüber hinaus statistisch signifikante mittlere Veränderungen zum Ausgangswert in Bezug auf die folgenden sekundären Lipid- und Lipoprotein-Variablen: HDL-C, TC, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Diese Veränderungen gingen jeweils in Richtung verbessertes Lipid-Ansprechen und wurden über 2 Jahre beibehalten.

Nach 24 Behandlungsmonaten wurde kein Einfluss auf Größe, Gewicht, BMI oder sexuelle Reifung festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rosuvastatin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, primär kombinierter (gemischter) Dyslipidämie und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

*[Die vorhandene Information zu Kindern und Jugendlichen sollte durch die Folgende ersetzt werden:]*

**Kinder und Jugendliche:** Zwei Studien zur Pharmakokinetik mit Rosuvastatin (als Tabletten) bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10-17 oder 6-17 Jahren (insgesamt 214 Patienten) zeigten, dass die Bioverfügbarkeit bei Kindern und Jugendlichen mit der bei erwachsenen Patienten vergleichbar oder geringer ist. Die Rosuvastatin-Bioverfügbarkeit war bezüglich Dosis und Zeit über den Zeitraum von 2 Jahren berechenbar.

## **ÄNDERUNGEN, DIE IN DIE RELEVANTEN ABSCHNITTE DER PACKUNGSBEILAGE VON CRESTOR UND ZUGEHÖRIGE NAMEN EINZUFÜGEN SIND**

### **1. Was ist CRESTOR und wofür wird es angewendet?**

*[Der vorhandene Wortlaut in diesem Abschnitt sollte durch den Folgenden ersetzt werden:]*

CRESTOR gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Statine bekannt sind.

#### **CRESTOR wurde Ihnen verschrieben, da:**

- Sie einen hohen Cholesterinwert haben. Dies bedeutet, dass bei Ihnen das Risiko besteht, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden. CRESTOR wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet, um einen hohen Cholesterinwert zu behandeln.

Es wurde Ihnen geraten, ein Statin einzunehmen, da eine Ernährungsumstellung und mehr Bewegung keine ausreichende Senkung Ihrer Cholesterinwerte bewirkt haben. Während der Behandlung mit CRESTOR sollten Sie mit Ihrer cholesterinsenkenden Ernährung sowie mit der Bewegung weitermachen.

Oder

- Bei Ihnen liegen andere Gründe vor, die Ihr Risiko für einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder verwandte Gesundheitsprobleme erhöhen.

### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CRESTOR beachten?**

*[Der vorhandene Wortlaut zu Kindern und Jugendlichen sollte durch den Folgenden ersetzt werden:]*

#### **Kinder und Jugendliche**

- **wenn der Patient unter 6 Jahre alt ist:** CRESTOR darf bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden.
- **wenn der Patient unter 18 Jahre alt ist:** CRESTOR 40 mg ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren geeignet.

### **3. Wie ist CRESTOR einzunehmen?**

*[Der vorhandene Wortlaut zu Kindern und Jugendlichen sollte durch den Folgenden ersetzt werden:]*

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren**

Die übliche Anfangsdosierung beträgt 5 mg. Ihr Arzt kann die Ihnen verordnete Dosis erhöhen, um die für Sie richtige Menge an CRESTOR herauszufinden. Die tägliche Höchstdosis von CRESTOR beträgt 10 mg für Kinder im Alter von 6 bis 9 Jahren und 20 mg für Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren. Nehmen Sie Ihre Dosis einmal täglich ein. CRESTOR **40 mg** sollte **nicht** von Kindern eingenommen werden.