

## **Παράρτημα Ι Ι**

### ***Τροποποιήσεις στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων***

Αυτή η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης είναι αποτέλεσμα διαδικασίας διαιτησίας.

Οι πληροφορίες του προϊόντος μπορεί στη συνέχεια να επικαιροποιηθούν από τις αρμόδιες αρχές των Κρατών Μελών, σε συνεργασία με το Κράτος Μέλος Αναφοράς, ανάλογα με την περίπτωση, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο κεφάλαιο 4 του τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

## **ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΥΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟ CRESTOR ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ**

### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

*[Η διατύπωση της ένδειξης για την θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας θα πρέπει να αντικατασταθεί από την ακόλουθη:]*

##### **Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας**

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπου IIa, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (τύπου IIb), ως συμπλήρωμα της διαίτας, όταν η ανταπόκριση στην διαίτα και άλλες μη φαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. άσκηση, μείωση του σωματικού βάρους) δεν είναι επαρκής.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία, ως συμπλήρωμα της διαίτας και άλλων θεραπευτικών αγωγών που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. αφαίρεση της LDL εκ του πλάσματος) ή όταν αυτές οι αγωγές δεν είναι κατάλληλες.

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

*[Οι υπάρχουσες πληροφορίες για τον παιδιατρικό πληθυσμό θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις κάτωθι:]*

##### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Παιδιατρική χρήση πρέπει να διεξάγεται μόνο από ειδικούς.

##### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 με 17 ετών (Tanner Stage <II-V)

Σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η συνήθης δόση έναρξης είναι 5 mg ημερησίως.

- Σε παιδιά 6 με 9 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία το σύννηθες εύρος δόσης είναι 5-10 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 10 mg δεν έχουν μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.
- Σε παιδιά 10 με 17 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία το σύννηθες εύρος δόσης είναι 5-20 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 20 mg δεν έχουν μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Η τιτλοποίηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την ατομική απόκριση και την ανοχή των παιδιατρικών ασθενών, όπως προτείνεται από τις συστάσεις της παιδιατρικής θεραπείας (βλ. Παράγραφο 4.4). Στα παιδιά και τους εφήβους πρέπει να εφαρμόζεται καθιερωμένη υποχοληστερολαιμική διαίτα πριν την έναρξη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη και η διαίτα θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη.

Η εμπειρία σε παιδιά με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι περιορισμένη σε έναν μικρό αριθμό παιδιών ηλικίας μεταξύ 8 και 17 ετών.

Το δισκίο των 40 mg δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς.

##### Παιδιά μικρότερα από 6 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών δεν έχει μελετηθεί. Ως εκ τούτου, το Crestor δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες για τον παιδιατρικό πληθυσμό θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις κάτωθι:]

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της γραμμικής ανάπτυξης (ύψος), του βάρους, του ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) και δευτερευόντων χαρακτηριστικών της σεξουαλικής ωρίμανσης - Tanner stages σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 με 17 ετών που λαμβάνουν ροσουβαστατίνη είναι περιορισμένη σε χρονική περίοδο δύο ετών. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, το βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. Παράγραφο 5.1).

Σε κλινική μελέτη σε παιδιά και εφήβους που λάμβαναν ροσουβαστατίνη για 52 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της CK > 10xULN και μυϊκά συμπτώματα μετά από άσκηση ή αυξημένη σωματική δραστηριότητα με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με αντίστοιχες κλινικές μελέτες σε ενήλικες (βλ. Παράγραφο 4.8).

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες για τον παιδιατρικό πληθυσμό θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις κάτωθι:]

#### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 12 εβδομάδων μελέτη (n=176, 97 αρρένες και 79 θήλεις) ακολουθούμενη από μία 40 εβδομάδων (n=173, 96 αρρένες και 77 θήλεις), ανοιχτή, φάση τιτλοποίησης της δόσης ροσουβαστατίνης, ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών (Tanner stage II-V, θήλεις τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την εμμηναρχή) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία λάμβαναν ροσουβαστατίνη 5, 10 ή 20 mg ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια όλοι λάμβαναν ροσουβαστατίνη ημερησίως για 40 εβδομάδες. Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, περίπου το 30% των ασθενών ήταν 10-13 ετών και περίπου το 17%, 18%, 40% και 25% ήταν Tanner stage II, III, IV και V, αντιστοίχως.

Η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 38,3%, 44,6% και 50,0% με ροσουβαστατίνη 5, 10 και 20 mg, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το 0,7% με το εικονικό φάρμακο.

Στο τέλος της 40 εβδομάδων, ανοιχτής, τιτλοποίησης της δόσης έως την επίτευξη του στόχου, αύξηση της δόσης στο μέγιστο των 20 mg μία φορά ημερησίως, 70 από τους 173 ασθενείς (40,5%) πέτυχαν την επιδιωκόμενη LDL-χοληστερόλη, η οποία ήταν λιγότερο από 2,8 mmol/L.

Μετά από 52 εβδομάδες μελέτης θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη, στο βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση (βλ. Παράγραφο 4.4). Αυτή η μελέτη (n=176) δεν ήταν κατάλληλη για διερεύνηση των σπάνιων ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Η ροσουβαστατίνη μελετήθηκε επίσης σε μια μελέτη 2 ετών ανοικτής σήμανσης, τιτλοποίησης της δόσης έως την επίτευξη του στόχου, σε 198 παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 6 με 17 ετών (88 αρρένες και 110 θήλεις, Tanner stage < II - V). Η δόση έναρξης για όλους τους ασθενείς ήταν 5 mg ροσουβαστατίνης μια φορά ημερησίως. Οι ασθενείς ηλικίας 6 με 9 ετών (n=64), μπορούσαν να τιτλοποιηθούν στη μέγιστη δόση των 10 mg μία φορά ημερησίως και οι ασθενείς ηλικίας 10 με 17 ετών (n=134) στη μέγιστη δόση των 20 mg μια φορά ημερησίως .

Μετά από 24 μήνες θεραπείας με ροσουβαστατίνη, η LS μέση εκατοστιαία μείωση από την τιμή έναρξης της LDL-χοληστερόλης ήταν -43 % (Τιμή έναρξης: 236 mg/dL, Μήνας 24: 133 mg/dL). Για κάθε ηλικιακή ομάδα , οι μέσες εκατοστιαίες μειώσεις LS από τις τιμές έναρξης της LDL-χοληστερόλης ήταν -43% (Τιμή έναρξης: 234 mg/dL, Μήνας 24 : 124 mg/dL), -45 % (Τιμή έναρξης: 234 mg/dL, 124 mg/dL) και -35% (Τιμή έναρξης: 241 mg/dL, Μήνας 24: 153 mg/dL) σε 6 με <10, από 10 με <14, και 14 με <18 ετών, αντιστοίχα.

Η ροσουβαστατίνη 5 mg, 10 mg και 20 mg πέτυχε επίσης στατιστικά σημαντικές μέσες μεταβολές από την τιμή έναρξης για τις ακόλουθες μεταβλητές λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών : 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. Οι μεταβολές αυτές ήταν η καθεμία στην κατεύθυνση των βελτιωμένων ανταποκρίσεων των λιπιδίων και διατηρήθηκαν για πάνω από 2 χρόνια.

Μετά από 24 μήνες θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην ανάπτυξη, στο βάρος, το ΔΜΣ ή τη σεξουαλική ωρίμανση ( βλ. παράγραφο 4.4).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων απαλλάσσει από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ροσουβαστατίνη σε όλο το υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, τη πρωτοπαθή συνδυασμένη (μικτή) δυσλιπιδαιμία και για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

*[Οι υπάρχουσες πληροφορίες για τον παιδιατρικό πληθυσμό θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις κάτωθι:]*

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με ροσουβαστατίνη (χορηγούμενη ως δισκία) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10-17 ή 6-17 ετών (214 ασθενείς συνολικά) απέδειξαν ότι η έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι συγκρίσιμη ή μικρότερη σχετικά με την έκθεση στους ενήλικους ασθενείς. Η έκθεση στη ροσουβαστατίνη ήταν προβλέψιμη σχετικά με την δόση και τον χρόνο σε περίοδο 2-ετών.

## **ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΥΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ CRESTOR ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ**

### **1. Τι είναι το CRESTOR και ποια είναι η χρήση του**

*[Η υπάρχουσα διατύπωση της παραγράφου αυτής θα πρέπει να αντικατασταθεί από την ακόλουθη:]*

Το CRESTOR ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται στατίνες.

#### **Η συνταγή για το Crestor σας χορηγήθηκε επειδή:**

- Έχετε υψηλό επίπεδο χοληστερόλης Αυτό σημαίνει ότι αντιμετωπίζετε κίνδυνο για καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό. Το CRESTOR χορηγείται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά 6 ετών ή μεγαλύτερα για την θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.

Σας έχει συσταθεί να πάρετε στατίνη, επειδή η αλλαγή της διαίτας σας και η μεγαλύτερη φυσική άσκηση δεν ήταν επαρκείς για να διορθωθούν τα επίπεδα χοληστερόλης σας. Πρέπει να συνεχίσετε την υποχοληστερολαιμική διαίτα και την άσκηση ενώ παίρνετε CRESTOR.

Ή

- Έχετε άλλους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο να πάθετε καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό ή σχετικά προβλήματα υγείας.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το CRESTOR**

*[Οι υπάρχουσες πληροφορίες για τον παιδιατρικό πληθυσμό θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις κάτωθι:]*

#### **Παιδιά και έφηβοι**

- **Εάν ο ασθενής είναι κάτω των 6 ετών:** το CRESTOR δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά μικρότερα από 6 ετών.
- **Εάν ο ασθενής είναι ηλικίας κάτω των 18 ετών:** Το δισκίο CRESTOR 40 mg δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **3. Πώς να πάρετε το CRESTOR**

*[Οι υπάρχουσες πληροφορίες για τον παιδιατρικό πληθυσμό θα πρέπει να αντικατασταθούν με τις κάτωθι:]*

#### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6-17 ετών**

Η συνήθης δόση έναρξης είναι 5 mg. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας για να βρει τη σωστή ποσότητα του CRESTOR για σας. Η μέγιστη ημερήσια δόση του CRESTOR είναι 10 mg για παιδιά ηλικίας 6 με 9 ετών και 20 mg για παιδιά ηλικίας 10 με 17 ετών. Πάρτε τη δόση σας μία φορά την ημέρα. Το δισκίο CRESTOR **40 mg δεν** πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά.