

II. melléklet

Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató módosítása az Európai Gyógyszerügynökség előterjesztésére

Ez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató az előterjesztési eljárás eredménye alapján jött létre.

Amennyiben szükséges, a tagállamok illetékes hatóságai, a referens tagállammal együttműködésben, a későbbiekben módosítják a kísérőiratokat a 2001/83/EK irányelv 4. fejezetének III. címében megállapított eljárásnak megfelelően.

A CRESTOR ÉS AZ EGYÉB JÁRULÉKOS ELNEVEZÉSEK ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSA MEGFELELŐ PONTJAINAK MÓDOSÍTÁSA

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

[A hypercholesterinaemia kezelésére vonatkozó javallat megfogalmazását az alábbiakkal kell kicserélni:]

Hypercholesterinaemia kezelése

Felnőttek, serdülők és 6 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére primaer hypercholesterinaemiában (IIa típus, beleértve a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiát), illetve kevert dyslipidaemia (IIb típus) esetén a diéta kiegészítéseként, amikor a diétára és egyéb nem gyógyszeres kezelésre (mozgásterápia, súlycsökkenés) nem alakul ki megfelelő válaszreakció.

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegek kezelésére diéta és egyéb lipid-csökkentő terápia kiegészítéseként (pl. LDL-apheresis) vagy abban az esetben, ha ezek a kezelések nem alkalmazhatók a betegnél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

[A gyermekekre vonatkozó jelenlegi információt az alábbiakkal kell kicserélni:]

Gyermekek

Gyermekgyógyászati alkalmazását csak szakorvos végezheti.

Gyermekek és 6-17 éves serdülők (Tanner skála szerint < II.-V. stádium)

Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a szokásos kezdő adag napi 5 mg.

- A 6-9 éves, heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekeknél a szokásos dózistartomány naponta egyszer 5-10 mg, szájon át adva. A 10 mg-nál nagyobb dózisok biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem vizsgálták.
- A 10-17 éves, heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekeknél a szokásos dózistartomány naponta egyszer 5-20 mg, szájon át adva. A 20 mg-nál nagyobb dózisok biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem vizsgálták.

A dózist a gyermekkorú betegek egyéni válaszreakciója és toleranciája alapján kell titrálni, a gyermekek kezelésére vonatkozó ajánlások szerint (lásd 4.4 pont). A rozuvasztatin terápia megkezdése előtt a gyermekeket és a serdülőket hagyományos koleszterin-csökkentő diétára kell állítani; ezt a diétát a rozuvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell.

A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekekkel szerzett tapasztalat kis számú, 8-17 éves gyermekekre korlátozódik.

A 40 mg-os tablettát nem alkalmazható gyermekkorú betegeknél.

6 évesnél fiatalabb gyermekek

Biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Ezért a Crestor 6 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére nem javasolt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[A gyermekekre vonatkozó jelenlegi információt az alábbiakkal kell kicserélni:]

Gyermekek

A rozuvasztatint szedő 6-17 éves gyermekek hosszbeli növekedésének (magasság), testtömegének, testtömegindexének (BMI, body mass index), valamint a nemi érés során a másodlagos nemi jegyek Tanner skála szerinti értékelése egy kétéves időtartamra korlátozódik. A kétéves vizsgálati kezelést

követően nem észleltek gyógyszerhatást a növekedésre, a testtömegre, a testtömegindexre és a nemi érésre vonatkozóan (lásd 5.1 pont).

Egy klinikai vizsgálatban, amikor a gyermekek és a serdülők 52 héten keresztül kaptak rozuvasztatint, gyakrabban figyelték meg a $CK > 10 \times ULN$ emelkedését és az izomtünetek jelentkezését mozgás vagy fokozott fizikai aktivitást követően, összehasonlítva a felnőttek klinikai vizsgálataiban észleltekkkel (lásd 4.8 pont).

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

[A gyermekekre vonatkozó jelenlegi információt az alábbiakkal kell kicserélni:]

Gyermekek

Egy dupla-vak, randomizált, multi-centrikus, placebo-kontrollált 12 hetes vizsgálatban ($n = 176$, 97 fiú, 79 lány), melyet egy nyílt, 40 hetes rozuvasztatin dózis-hatás tanulmány követett ($n = 173$, 96 fiú, 77 lány), heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő 10-17 éves betegek (a Tanner skála szerint II.-V. stádiumban, a lányok legalább egy évvel az első menstruáció után) kaptak napi 5, 10 vagy 20 mg rozuvasztatint vagy placebót 12 héten keresztül, majd mindannyian rozuvasztatint kaptak naponta, 40 héten keresztül. A vizsgálatba történő bevonáskor a betegek megközelítőleg 30%-a 10-13 éves volt, és körülbelül 17%-a a Tanner skála szerinti II., 18%-a III., 40%-a IV. és 25%-a V. stádiumban volt.

Az LDL-C-szint 38,3%-kal, 44,6%-kal, ill. 50,0%-kal csökkent az 5 mg, 10 mg és 20 mg rozuvasztatin hatására a placebo 0,7%-os értékéhez képest.

A nyílt vizsgálatban, a 40. hét végére, a céldózisig feltitrált, napi egyszeri 20 mg maximális dózis mellett, a 173 betegből 70 betegnél (40,5%) sikerült a 2,8 mmol/l alatti LDL-C célértéket elérni.

A vizsgálat ideje alatt, a kezelés 52. hetét követően nem észleltek hatást a növekedésre, a testtömegre, a testtömegindexre és a nemi érésre vonatkozóan (lásd 4.4 pont). Ez a vizsgálat ($n = 176$) nem volt alkalmas a ritka gyógyszer-mellékhatások összehasonlítására.

A rozuvasztatint egy 2 éves, nyílt elrendezésű, a célérték eléréséig titrált dóziséjú vizsgálatban is értékelték, 198, heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő, 6-17 éves gyermeknél (88 fiú, 110 lány, Tanner skála szerint < II.-V. stádium). A kezdő adag minden betegnél naponta egyszer 5 mg rozuvasztatin volt. A 6-9 éves ($n = 64$) betegek adagját napi egyszeri 10 mg-os maximális dóziséig, míg a 10-17 éves ($n = 134$) betegek adagját napi egyszeri 20 mg-os maximális dóziséig titrálhatták.

24 hónapos rozuvasztatin-kezelés után az LDL-koleszterin esetében a legkisebb négyzetes becslés átlagának a kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenése -43% volt (kiindulási érték: 236 mg/dl, 24. hónap: 133 mg/dl). Az egyes korcsoportokban az LDL-koleszterin esetében a legkisebb négyzetes becslés átlagának a kiindulási értékhez viszonyított százalékos csökkenése sorrendben -43% volt (kiindulási érték: 234 mg/dl, 24. hónap: 124 mg/dl), -45% (kiindulási érték: 234 mg/dl, 124 mg/dl), és -35% (kiindulási érték: 241 mg/dl, 24. hónap: 153 mg/dl) a 6-<10, 10-<14 és a 14-<18 éves korcsoportokban.

Az 5 mg, 10 mg és 20 mg rozuvasztatin szintén statisztikailag szignifikáns átlagos változást ért el a kezelés megkezdésétől számítva, az alábbi másodlagos lipid- és lipoprotein-változók esetén: HDL-koleszterin, összkoleszterin, nem HDL-koleszterin, LDL-koleszterin/HDL-koleszterin, összkoleszterin/HDL-koleszterin, triglicerid/HDL-koleszterin, nem HDL-koleszterin/HDL-koleszterin, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ezek a változások mind a javuló lipid válaszreakciók irányába mutattak, és a 2 év alatt fennmaradtak.

A 24 hónapos kezelés után nem mutattak ki a növekedésre, a testtömegre, a testtömeg-indexre vagy a nemi érésre gyakorolt hatást (lásd 4.4 pont).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rozuvasztatin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a homozigóta familiáris hypercholesterinaemia, a

primer kombinált (kevert) dyslipidaemia kezelése, és a cardiovascularis események megelőzése vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

[A gyermekekre vonatkozó jelenlegi információt az alábbiakkal kell kicserélni:]

Gyermekek: Két, 10-17 vagy 6-17 éves, heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő, gyermekgyógyászati betegek (összesen 214 beteg) körében, rozuvasztatinnal (tablettában adott) végzett farmakokinetikai vizsgálat igazolta, hogy a gyermekgyógyászati betegeknél az expozíció összehasonlíthatónak vagy alacsonyabbnak tűnik, mint a felnőtt betegeknél. A rozuvasztatin-expozíció a dózis és az idő tekintetében egy 2 éves időszak alatt megbecsülhető volt.

A CRESTOR ÉS AZ EGYÉB JÁRULÉKOS ELNEVEZÉSEK BETEGTÁJÉKOZTATÓJA MEGFELELŐ PONTJAINAK MÓDOSÍTÁSA

1. Milyen típusú gyógyszer a Crestor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

[Ebben a szakaszban a jelenlegi információt az alábbiakkal kell kicserélni:]

A Crestor a sztatinoknak nevezett gyógyszerek családjába tartozik.

A Crestort azért írta fel kezelőorvosa, mert:

- Önnek magas a koleszterinszintje. Ez azt jelenti, hogy Ön veszélyeztetett a szívinfarktus vagy a szélütés (sztrók) kialakulásának szempontjából. A Crestort a magas a koleszterinszint kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, serdülőknél, valamint 6 éves vagy idősebb gyermekeknél.

Azért javasolták Önnek a sztatin-kezelést, mert a diéta és a testmozgás önmagában nem eredményezett megfelelő mértékű koleszterinszint-csökkenést. A Crestor szedése során is folytatni kell a koleszterin-csökkentő diétát és a testmozgást.

Vagy

- Egyéb tényezők jelenléte miatt, amelyek Önnél növelik a szívinfarktus, a szélütés (sztrók) vagy a társuló egészségügyi problémák kialakulásának veszélyét.

2. Tudnivalók a Crestor alkalmazása előtt

[A gyermekekre vonatkozó jelenlegi információt az alábbiakkal kell kicserélni:]

Gyermekek és serdülők

- **Ha a beteg 6 évesnél fiatalabb:** a Crestor nem adható 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek.
- **Ha a beteg 18 év alatti életkorú:** a Crestor 40 mg filmtabletta nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél 18 éves kor alatt.

3. Hogyan kell szedni a Crestort?

[A gyermekekre vonatkozó jelenlegi információt az alábbiakkal kell kicserélni:]

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél 6–17 éves korban

Az ajánlott kezdő adag 5 mg. Kezelőorvosa megnövelheti a gyógyszer adagját, azért, hogy megállapítsa az Ön számára megfelelő Crestor adagot. A Crestor maximális napi adagja 10 mg a 6-9 éves gyermekeknél és 20 mg a 10-17 éves gyermekeknél. Az adagját naponta egyszer vegye be. A Crestor **40 mg** filmtabletta **nem** alkalmazható gyermekeknél.