

Allegato II

Modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo presentata dall'Agenzia Europea per i Medicinali

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il foglio illustrativo sono il risultato della procedura di referral.

Le informazioni relative al prodotto possono in seguito essere aggiornate dalle Autorità competenti dello Stato Membro, in accordo con lo Stato Membro di Riferimento, se del caso, in conformità con le procedure di cui al Capo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/CE.

MODIFICHE DA INSERIRE NELLE APPOSITE SEZIONI DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PER CRESTOR E NOMI ASSOCIATI

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[Il testo delle indicazioni per il trattamento dell'ipercolesterolemia deve essere sostituito con il seguente:]

Trattamento dell'ipercolesterolemia

Adulti, adolescenti e bambini di 6 anni di età e più grandi con ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata.

Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[Le informazioni esistenti sulla popolazione pediatrica devono essere sostituite con le seguenti:]

Popolazione pediatrica

L'uso pediatrico deve essere seguito esclusivamente da uno specialista.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni di età (stadio di Tanner < II –V)

Nei bambini e negli adolescenti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote la dose iniziale abituale è di 5 mg al giorno.

- Nei bambini da 6 a 9 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote, l'intervallo di dose abituale è compreso fra 5 e 10 mg per via orale una volta al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 10 mg non sono state studiate in questa popolazione.
- Nei bambini da 10 a 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote, l'intervallo di dose abituale è compreso fra 5 e 20 mg per via orale una volta al giorno. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione.

L'aggiustamento del dosaggio deve essere effettuato in base alla risposta individuale e alla tollerabilità dei pazienti pediatrici, come previsto dalle raccomandazioni per i trattamenti pediatrici (vedere paragrafo 4.4). I bambini e gli adolescenti devono seguire una dieta standard per ridurre i livelli di colesterolo prima di iniziare il trattamento con rosuvastatina; tale dieta deve essere proseguita durante l'assunzione di rosuvastatina.

L'esperienza nei bambini con ipercolesterolemia familiare omozigote è limitata ad un piccolo numero di bambini di età compresa tra 8 e 17 anni.

Le compresse da 40 mg non sono adatte per l'uso in pazienti pediatrici.

Bambini di età inferiore a 6 anni

La sicurezza e l'efficacia dell'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state studiate. Pertanto Crestor non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[Le informazioni esistenti sulla popolazione pediatrica devono essere sostituite con le seguenti:]

Popolazione pediatrica

La valutazione della crescita lineare (altezza), del peso, dell'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) e delle caratteristiche secondarie della maturazione sessuale secondo gli stadi di Tanner nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 17 anni trattata con rosuvastatina è limitata ad un periodo di due anni. Dopo due anni di trattamento, non sono stati osservati effetti

sulla crescita, sul peso corporeo, sull'indice di massa corporea, o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico condotto in bambini e adolescenti trattati con rosuvastatina per 52 settimane, sono stati osservati più frequentemente incrementi di creatinichinasi (CK) > 10 volte il limite superiore di normalità e sintomi muscolari in seguito ad esercizio fisico o aumento dell'attività fisica rispetto a quanto riportato nelle sperimentazioni cliniche sugli adulti (vedere paragrafo 4.8).

5.1 Proprietà farmacodinamiche

[Le informazioni esistenti sulla popolazione pediatrica devono essere sostituite con le seguenti:]

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio-cieco, randomizzato, multicentrico, controllato con placebo della durata di 12 settimane (n=176, 97 maschi e 79 femmine) seguito da una fase di titolazione della dose di rosuvastatina condotta in aperto per un periodo di 40 settimane (n=173, 96 maschi e 77 femmine), pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni (stadio di Tanner II-V, ragazze con menarca risalente ad almeno 1 anno prima) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote hanno ricevuto quotidianamente rosuvastatina alla dose di 5, 10 o 20 mg oppure placebo per un periodo di 12 settimane, e successivamente sono stati trattati tutti quotidianamente con rosuvastatina per 40 settimane. All'arruolamento nello studio, circa il 30% dei pazienti aveva un'età compresa tra 10 e 13 anni e approssimativamente il 17%, 18%, 40% e 25% rientrava rispettivamente negli stadi di Tanner II, III, IV e V.

Il colesterolo LDL si è ridotto del 38,3%, 44,6% e 50,0% rispettivamente con le dosi di rosuvastatina da 5, 10 e 20 mg, rispetto allo 0,7% del placebo.

Alla fine della fase in aperto di 40 settimane, con aggiustamento della dose fino al raggiungimento dell'obiettivo per un massimo di 20 mg al giorno, 70 dei 173 pazienti (40,5%) aveva raggiunto il livello desiderato di colesterolo LDL, inferiore a 2,8 mmol/l.

Dopo 52 settimane di studio, non sono stati osservati effetti sulla crescita, sul peso corporeo, sull'indice di massa corporea o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafo 4.4). Il disegno di questo studio (n=176) non prevedeva il confronto degli eventi avversi rari.

Rosuvastatina è stata valutata in uno studio clinico in aperto, della durata di due anni, di titolazione della dose in funzione dell'obiettivo, condotto in 198 bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età compresa fra 6 e 17 anni (88 maschi e 110 femmine, stadio di Tanner <II-V). La dose iniziale per tutti i pazienti era di 5 mg di rosuvastatina una volta al giorno. Per i pazienti di età compresa tra 6 e 9 anni (n = 64) la dose poteva essere titolata fino a un massimo di 10 mg una volta al giorno e per i pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni (n = 134) la dose poteva essere titolata fino a un massimo di 20 mg una volta al giorno.

Dopo 24 mesi di trattamento con rosuvastatina, la riduzione media percentuale LS dal valore basale di colesterolo LDL è stata di -43% (livello basale: 236 mg/dL, mese 24: 133 mg/dL). Per ogni fascia di età, le riduzioni medie percentuali LS dai valori basali di colesterolo LDL sono state di -43% (livello basale: 234 mg/dL, mese 24: 124 mg/dL), di -45% (livello basale: 234 mg/dL, mese 24: 124 mg/dL), e di -35% (livello basale: 241 mg/dL, mese 24: 153 mg/dL) nei gruppi di età dai 6 a <10, da 10 a <14, e da 14 a <18, rispettivamente.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg ha inoltre portato a cambiamenti medi statisticamente significativi rispetto al basale per le seguenti variabili secondarie lipidiche e lipoproteiche: colesterolo HDL, colesterolo totale (TC), colesterolo non-HDL, colesterolo LDL/colesterolo HDL, colesterolo totale/colesterolo HDL, trigliceridi/colesterolo HDL, colesterolo non-HDL/colesterolo HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ognuno di questi cambiamenti ha portato ad un miglioramento delle risposte del profilo lipidico e si è mantenuto durante i due anni.

Nessun effetto sulla crescita, peso, BMI o maturazione sessuale è stata rilevata dopo 24 mesi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rosuvastatina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di ipercolesterolemia familiare omozigote, dislipidemia primaria combinata (mista), e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (vedere Paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

[Le informazioni esistenti sulla popolazione pediatrica devono essere sostituite con le seguenti:]

Popolazione pediatrica: Due studi farmacocinetici con rosuvastatina (somministrata in compresse) in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età fra 10 e 17 anni o tra 6 e 17 anni (per un totale di 214 pazienti) ha dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatrici è comparabile o inferiore a quella nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina è stata prevedibile rispetto al dosaggio e al tempo durante un periodo di due anni.

MODIFICHE DA INSERIRE NELLE APPOSITE SEZIONI DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PER CRESTOR E NOMI ASSOCIATI

Che cos'è CRESTOR e a cosa serve

[Il testo attualmente autorizzato deve essere sostituito con il seguente:]

CRESTOR appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati statine.

Le è stato prescritto CRESTOR perché:

- il suo livello di colesterolo è alto. Questo significa che lei è a rischio di infarto cardiaco o di ictus.
CRESTOR è usato in adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore a 6 anni per trattare il colesterolo alto.

Le è stata prescritta una statina perché il cambiamento della dieta ed un maggiore esercizio fisico non sono stati sufficienti per correggere i suoi livelli di colesterolo. Durante l'assunzione di CRESTOR deve continuare la dieta per ridurre i livelli di colesterolo e proseguire con l'esercizio fisico.

Oppure

- Presenta altri fattori che aumentano il rischio di insorgenza di infarto cardiaco, ictus o problemi di salute correlati.

2. Cosa deve sapere prima di prendere CRESTOR

[Le informazioni esistenti sulla popolazione pediatrica devono essere sostituite con le seguenti:]

Bambini e adolescenti

- **Se il paziente è al di sotto dei 6 anni di età:** CRESTOR non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 6 anni.
- **Se il paziente è al di sotto dei 18 anni di età:** le compresse di CRESTOR 40 mg non sono adatte per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

3. Come prendere CRESTOR

[Le informazioni esistenti sulla popolazione pediatrica devono essere sostituite con le seguenti:]

Dosaggio abituale nei bambini di età compresa tra i 6 ed i 17 anni

La dose iniziale abituale è di 5 mg. Il medico può aumentare la dose fino a raggiungere il dosaggio di CRESTOR più appropriato per lei. La dose massima giornaliera di CRESTOR è di 10 mg per bambini di età compresa fra 6 e 9 anni e di 20 mg per bambini di età compresa fra 10 e 17 anni. La dose deve essere assunta una volta al giorno. Le compresse di CRESTOR **40 mg non** devono essere utilizzate nei bambini.