

## **BIJLAGE II**

### ***Wijzigingen in de Samenvatting van de Productkenmerken en Bijsluiter, voorgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau***

Deze Samenvatting van de Productkenmerken en Bijsluiter zijn het resultaat van de referral procedure.

De productinformatie mag vervolgens worden aangepast door de nationale autoriteiten van de lidstaten, in samenwerking met Reference Member State, zoals gebruikelijk, in overeenstemming met de procedures die zijn vastgelegd in Hoofdstuk 4 van Titel III van Directive 2001/83/EC.

**Aanpassingen die opgenomen dienen te worden in de betreffende rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken van Crestor en verwante namen.**

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

*[De bewoording van de indicatie voor de behandeling van hypercholesterolemie dient te worden vervangen door de volgende:]*

#### **Behandeling van hypercholesterolemie**

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar met primaire hypercholesterolemie (type IIa, inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie) of gemengde (gecombineerde) dyslipidemie (type IIb) als adjuvans bij dieet, wanneer de respons op dieet en andere niet farmacologische behandelingen (bijvoorbeeld lichaamsbeweging, gewichtsvermindering) onvoldoende zijn.

Homozygote familiale hypercholesterolemie, als adjuvans bij dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (bijvoorbeeld LDL aferese) of als zulke behandelingen niet zijn aangewezen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

*[De huidige bewoording over de pediatrische populatie dient vervangen te worden door de volgende:]*

#### **Pediatrische patiënten**

Het gebruik door kinderen wordt alleen geadviseerd na consultatie van de medisch specialist.

#### Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar (Tanner stadium <II-V).

Bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke startdosering 5 mg per dag.

- Bij kinderen van 6 tot 9 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-10 mg, oraal, eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 10 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.
- Bij kinderen van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is het gebruikelijke doseringsbereik 5-20 mg, oraal, eenmaal daags. De veiligheid en werkzaamheid van doseringen boven de 20 mg zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

De dosering wordt aangepast op geleide van de individuele respons en verdraagzaamheid bij pediatrische patiënten, overeenkomstig met de pediatrische behandelrichtlijnen (zie rubriek 4.4). Kinderen en adolescenten dienen een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen voorafgaand aan de behandeling met rosuvastatine. Het dieet dient tijdens de behandeling met rosuvastatine te worden voortgezet.

De ervaring bij kinderen met homozygote familiale hypercholesterolemie is beperkt tot een klein aantal kinderen in de leeftijd van 8 tot 17 jaar.

De 40 mg tablet is niet geschikt voor gebruik door kinderen.

#### Kinderen onder de 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van Crestor afgeraden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*[De huidige bewoording over de pediatrische populatie dient vervangen te worden door de volgende:]*

#### Pediatrische patiënten

De evaluatie van lineaire groei (lengte), gewicht, BMI (body mass index) en secundaire eigenschappen van seksuele ontwikkeling, op basis van Tanner stadia, bij pediatrische patiënten

van 6 tot 17 jaar die werden behandeld met rosuvastatine, is beperkt tot een periode van 2 jaar. Na een studiedeelname gedurende 2 jaar werd geen effect gezien op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling (zie rubriek 5.1).

In een klinische studie, waaraan kinderen en adolescenten deelnamen en gedurende 52 weken rosuvastatine werd gegeven, werden creatine kinase verhogingen > 10x ULN en spiersymptomen, na oefeningen of verhoogde fysieke inspanning, vaker waargenomen dan in klinische studies waaraan volwassenen deelnamen (zie rubriek 4.8).

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

*[De huidige bewoording over de pediatrische populatie dient vervangen te worden door de volgende:]*

**Pediatrische patiënten** In een dubbel blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, 12 weken durende studie met meerdere centra (n=176, 97 mannelijk en 79 vrouwelijk) ontvingen patiënten tussen de 10 en 17 jaar (Tanner stadium II-V, vrouwelijke patiënten tenminste 1 jaar post-manarchie) met familiale hypercholesterolemie dagelijks 5, 10, 20 mg of placebo. Aansluitend kreeg iedereen (n=173, 96 mannelijk en 77 vrouwelijk), gedurende 40 weken rosuvastatine (open-label, rosuvastatine dosis-titratie fase).

Bij de aanvang van de studie waren circa 30% van de patiënten van de leeftijd 10 tot 13 jaar en ongeveer 17%, 18%, 40% en 25% in Tanner stadium II, III, IV en V, respectievelijk.

Het LDL-C werd gereduceerd met 38,3%, 44,6% en 50,0% bij rosuvastatine 5, 10 en 20 mg respectievelijk, versus 0,7% bij placebo.

Aan het eind van de 40 weken, open-label, titratiefase, met doseringen tot een maximum van 20 mg eenmaaldaags, hadden 70 van de 173 patiënten (40,5%) hun LDL-C streefwaarde kleiner dan 2,8 mmol/l bereikt.

Na 52 weken studiedeelname werd geen effect op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 4.4).

Deze studie (n=176) was niet geschikt om een vergelijking te maken van zeldzame bijwerkingen.

Rosuvastatine werd ook bestudeerd in een 2 jaar durende, open-label, titratie-tot-doel studie bij 198 kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (leeftijd 6 tot 17 jaar, 88 jongens en 110 meisjes, Tanner stadium <II-V). De startdosering was voor alle patiënten 5 mg rosuvastatine, eenmaal daags. Patiënten met een leeftijd van 6 tot 9 jaar (n=64) konden getitreerd worden tot een maximale dosis van 10 mg, eenmaal daags en patiënten met een leeftijd van 10 tot 17 jaar (n=134) tot een maximale dosis van 20 mg, eenmaal daags.

Na 24 maanden behandelen met rosuvastatine, was de gemiddelde procentuele afname (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van baseline -43% (Baseline: 236 mg/dl, maand 24: 133 mg/dl). Voor de verschillende leeftijdsgroepen (6 tot <10 jaar, 10 tot <14 jaar en 14 tot <18 jaar) waren de gemiddelde procentuele reducties (kleinste kwadraten) in LDL-C ten opzichte van baseline respectievelijk: -43% (Baseline: 234 mg/dl, maand 24: 124 mg/dl), -45% (Baseline: 234 mg/dl, 124 mg/dl), en -35% (Baseline: 241 mg/dl, maand 24: 153 mg/dl).

Rosuvastatine 5 mg, 10 mg en 20 mg resulteerde eveneens in statistisch significante gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline voor de volgende secundaire lipide en lipoproteïne variabelen: 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. Deze veranderingen waren allemaal in de richting van een verbeterde lipidenrespons en hielden aan gedurende 2 jaar.

Er werd geen effect waargenomen op groei, gewicht, BMI of seksuele ontwikkeling na 24 maanden behandelen (zie rubriek 4.4).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rosuvastatine in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie, primaire gemengde (gecombineerde) dyslipidemie en voor de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

*[De huidige bewoording over de pediatrische populatie dient vervangen te worden door de volgende:]*

**Pediatrische patiënten:** Twee studies naar de farmacokinetiek van rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatrische patiënten (10-17 jaar of 6-17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (totaal 214 patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatrische patiënten vergelijkbaar is of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De rosuvastatine blootstelling was voorspelbaar wat betreft dosis en tijd gedurende een periode van 2 jaar.

**Aanpassingen die opgenomen dienen te worden in de betreffende rubrieken van de Bijsluiter van Crestor en verwante namen**

**1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?**

*[De huidige bewoording in deze rubriek dient vervangen te worden door de volgende:]*

Crestor is een geneesmiddel dat tot de groep van de statines behoort.

**Uw arts heeft Crestor aan u voorgeschreven omdat:**

- U veel cholesterol in uw bloed heeft. Dit betekent dat u een grotere kans heeft op een hartaanval of een beroerte. Crestor wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen vanaf 6 jaar om een verhoogd cholesterol te behandelen.

Meer bewegen en verandering van uw dieet heeft bij u niet genoeg geholpen om de hoeveelheid cholesterol in uw bloed te verminderen. Daarom heeft u het advies gekregen om een statine te nemen. Tijdens het gebruik van Crestor moet u doorgaan met meer bewegen en het volgen van uw dieet.

Of:

- U heeft om een andere reden een verhoogde kans op het krijgen van een hartaanval, een beroerte of een soortgelijke aandoening.

**2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?**

*[De huidige bewoording over de pediatrische populatie dient vervangen te worden door de volgende:]*

**Kinderen en jongvolwassenen**

- Als de patiënt jonger is dan 6 jaar: Crestor mag niet aan kinderen jonger dan 6 jaar worden gegeven.
- Als de patiënt jonger is dan 18 jaar: De Crestor 40 mg tablet (hoogste sterkte) is niet geschikt voor het gebruik bij kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar.

**3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?**

*[De huidige bewoording over de pediatrische populatie dient vervangen te worden door de volgende:]*

**Gebruik bij kinderen van 6 tot 17 jaar**

De gebruikelijke startdosering is 5 mg. Uw arts kan deze dosering verhogen om zo de dosering te vinden die het beste bij u past. De maximale dagelijkse dosering van Crestor is 10 mg voor kinderen van 6 tot 9 jaar en 20 mg voor kinderen van 10 tot 17 jaar. Neem uw dosering eenmaal per dag. De Crestor 40 mg tablet moet niet aan kinderen worden gegeven.