

## **Aneks II**

### ***Zmiany dotyczące odpowiednich punktów Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz ulotki dla pacjenta przedstawione przez Europejską Agencję Leków (EMA)***

Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz ulotka dla pacjenta stanowią wynik procedury arbitrażowej.

Druki informacyjne powinny być uaktualnione przez uprawnione władze rejestracyjne państwa członkowskiego, we współpracy z odpowiednim referencyjnym państwem członkowskim, zależnie od wymagań, zgodnie z procedurami określonymi w Rozdziale 4 Tytuł III Dyrektywy 2001/83/EC.

## ZMIANY, KTÓRE NALŻY UWZGLĘDNIĆ W ODPOWIEDNIACH PUNKTACH CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO LEKU CRESTOR I PRODUKTÓW POWIĄZANYCH O INNYCH NAZWACH

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*[Tekst opisu wskazania do leczenia hipercholesterolemii należy zastąpić następującym tekstem:]*

##### **Leczenie hipercholesterolemii**

Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako uzupełnienie diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*[Istniejącą informację dotyczącą populacji pediatrycznej należy zastąpić następującym tekstem:]*

##### **Dzieci**

Stosowanie leku u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę.

##### Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (w fazie <II-V wg skali Tannera)

U dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zwykle stosowana dawka początkowa to 5 mg na dobę.

- U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek to 5 – 10 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 10 mg w tej grupie wiekowej.
- U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek to 5 – 20 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 20 mg w tej grupie wiekowej.

Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną.

Doświadczenie dotyczące stosowania rozuwastatyny u dzieci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jest ograniczone do niewielkiej liczby dzieci w wieku pomiędzy 8 a 17 lat.

Tabletki 40 mg nie są przeznaczone do stosowania u dzieci i młodzieży.

##### Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Crestor do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

*[Istniejącą informację dzieci i młodzieży należy zastąpić następującym tekstem:]*

##### Dzieci

Ocena wzrostu, masy ciała, indeksu BMI (body mass index) i stopnia rozwoju drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci w wieku od 6 do 17 lat stosujących rozuwastatynę jest

ograniczona do 2 lat. Po dwóch latach stosowania leczenia w ramach badań klinicznych, nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, wzrost aktywności kinazy kreatyniny  $> 10 \times$  GGN (górną granicę normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż w toku badań klinicznych u osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

*[Istniejącą informację dotyczącą dzieci i młodzieży należy zastąpić następującym tekstem:]*

### Dzieci i młodzież

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wielośrodowym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu (n=176, 97 chłopców i 79 dziewcząt) a następnie w 40-tygodniowej (n=173, 96 chłopców i 77 dziewcząt), otwartej fazie badania, polegającej na zwiększaniu dawki rozuwastatyny, pacjentom w wieku 10-17 lat (II-V faza rozwoju płciowego według skali Tannera, dziewczęta u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano 5, 10 lub 20 mg rozuwastatyny lub placebo raz na dobę przez 12 tygodni, a następnie wszyscy przyjmowali rozuwastatynę codziennie przez 40 tygodni. Na początku badania około 30% pacjentów w wieku 10-13 lat i około 17%, 18%, 40% i 25% było odpowiednio w II, III, IV lub V fazie rozwoju płciowego według skali Tannera.

Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 38,3%, 44,6% i 50,0% po stosowaniu rozuwastatyny w dawkach odpowiednio 5, 10 i 20 mg w porównaniu z 0,7% w przypadku stosowania placebo.

Na koniec 40-tygodniowej, otwartej fazy badania, w której stopniowo zwiększano dawkę rozuwastatyny do maksymalnie 20 mg raz na dobę, 70 z 173 pacjentów (40,5%) osiągnęło cel terapeutyczny - stężenie cholesterolu LDL poniżej 2,8 mmol/l.

Po 52 tygodniach badań nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4). Badanie to (n=176) nie służyło do porównania rzadkich działań niepożądanych produktu leczniczego.

Rozuwastatynę badano również w ramach 2-letniego otwartego badania klinicznego polegającego na zwiększaniu dawki do dawki docelowej, przeprowadzonego u 198 dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 6 do 17 lat (88 chłopców oraz 110 dziewcząt, stadium rozwojowe  $<II-V$  wg skali Tannera). U wszystkich pacjentów dawka początkowa wynosiła 5 mg rozuwastatyny jeden raz na dobę. U pacjentów w wieku od 6 do 9 lat (n=64) dozwolone było zwiększenie dawki maksymalnie do 10 mg jeden raz na dobę, a u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat (n=134) maksymalnie do 20 mg jeden raz na dobę.

Po 24 miesiącach leczenia rozuwastatyną średnie procentowe zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu (LDL-C) względem wartości wyjściowych obliczone metodą najmniejszych kwadratów (LS mean) wynosiło -43% (wartość wyjściowa: 236 mg/dl; miesiąc 24: 133 mg/dl). W każdej grupie wiekowej średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych obliczone metodą najmniejszych kwadratów (LS mean) wynosiło: -43% (wartość wyjściowa: 234 mg/dl; miesiąc 24: 124 mg/dl); -45% (wartość wyjściowa: 234 mg/dl, 124 mg/dl); oraz -35% (wartość wyjściowa: 241 mg/dl; miesiąc 24: 153 mg/dl), odpowiednio w grupach wiekowych: od 6 do  $<10$  lat; od 10 do  $<14$  lat; oraz od 14 do  $<18$  lat.

Podczas stosowania rozuwastatyny w dawkach 5 mg, 10 mg oraz 20 mg osiągnięto również statystycznie istotne średnie zmiany względem wartości wyjściowych następujących drugorzędowych zmiennych w postaci lipidów i lipoprotein: 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. Zmiana każdej z tych zmiennych prowadziła w kierunku potwierdzającym polepszenie profilu lipidowego. Zmiany te utrzymywały się przez 2 lata.

Po 24 miesiącach leczenia nie stwierdzono wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 4.4).

Europejska Agencja ds. Leków uchyliła zobowiązanie do przedłożenia wyników badań z zastosowaniem rozuwastatyny u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, pierwotnej mieszanej dyslipidemii oraz w

zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci zamieszczono w punkcie 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

*[Istniejącą informację dotyczącą populacji dzieci i młodzieży należy zastąpić następującym tekstem:]*

### **Dzieci i młodzież**

Dwa badania farmakokinetyczne z zastosowaniem rozuwastatyny (podawanej w tabletkach) dzieciom i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10-17 lub 6-17 lat (łącznie 214 pacjentów) wykazały, że ekspozycja na działanie leku u dzieci i młodzieży jest porównywalna lub mniejsza niż ekspozycja u pacjentów dorosłych. Ponadto, ekspozycja na rozuwastatinę była przewidywalna w odniesieniu do dawki oraz czasu w okresie 2-letnim.

## ZMIANY, KTÓRE NALEŻY UWZGLĘDNIĆ W ODPOWIEDNICH PUNKTACH ULOTKI DLA PACJENTA LEKU CRESTOR I PRODUKTÓW POWIĄZANYCH O INNYCH NAZWACH

### 1. Co to jest lek CRESTOR i w jakim celu się go stosuje

*[Istniejący tekst w tym punkcie należy zastąpić następującym tekstem:]*

Lek CRESTOR należy do grupy leków nazywanych statynami.

#### **Lek CRESTOR jest zalecany do stosowania ponieważ:**

- U pacjenta stwierdzono duże stężenie cholesterolu. Oznacza to ryzyko ataku serca (zawału mięśnia sercowego) lub udaru. CRESTOR jest stosowany u dorosłych, u młodzieży oraz u dzieci w wieku 6 lat lub starszych w celu leczenia dużego stężenia cholesterolu.

Lekarz zalecił stosowanie leku CRESTOR, ponieważ dieta i zwiększenie ilości ćwiczeń fizycznych okazały się niewystarczające do uzyskania prawidłowego stężenia cholesterolu we krwi. Pacjent zażywający CRESTOR powinien jednocześnie stosować dietę z obniżoną ilością cholesterolu i ćwiczenia fizyczne.

lub

- Lek CRESTOR jest również zalecany, jeśli pacjent jest obciążony innymi czynnikami, które zwiększają ryzyko wystąpienia ataku serca (zawału mięśnia sercowego), udaru lub podobnych chorób.

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CRESTOR

*[Istniejący tekst w tym punkcie należy zastąpić następującym tekstem:]*

#### **Dzieci i młodzież**

- **jeśli pacjent ma mniej niż 6 lat:** leku CRESTOR nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat
- **jeśli pacjent ma mniej niż 18 lat:** leku CRESTOR w dawce 40 mg nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

### 3. Jak stosować lek CRESTOR

*[Istniejący tekst w tym punkcie należy zastąpić następującym tekstem:]*

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku 6 - 17 lat**

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 5 mg. Lekarz może zwiększyć dawkę tak, aby była ona odpowiednia dla pacjenta. Maksymalna dawka dobową leku CRESTOR to 10 mg u dzieci w wieku od 6 do 9 lat oraz 20 mg u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Lek należy zażywać raz na dobę. Leku CRESTOR w dawce **40 mg nie należy** stosować u dzieci.