

## **Anexo II**

### ***Alterações ao Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo apresentadas pela Agência Europeia do Medicamento***

Este Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do produto pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

## **ALTERAÇÕES A SEREM INCLUÍDAS NAS SECÇÕES RELEVANTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO CRESTOR E NOMES ASSOCIADOS**

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

[O texto da indicação no tratamento da hipercolesterolemia deverá ser substituído pelo seguinte:]

##### **Tratamento da hipercolesterolemia**

Adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos com hipercolesterolemia primária (tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (tipo IIb) como adjuvante da dieta sempre que a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (p. ex. exercício físico, perda de peso) seja inadequada.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica, como adjuvante da dieta e de outros tratamentos hipolipemiantes (p. ex. LDL-aférese) ou se tais tratamentos não forem apropriados.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

[A informação existente sobre a população pediátrica deverá ser substituída pelo seguinte:]

População pediátrica

A utilização pediátrica apenas deve ser efetuada por especialistas.

Crianças e adolescentes com idade compreendida entre os 6 e os 17 anos (Estadio Tanner < II-V)

Em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose inicial habitual é de 5 mg, uma vez por dia.

- Em crianças com idade compreendida entre os 6 e os 9 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, o intervalo de dose habitual é 5-10 mg por via oral, uma vez por dia. A segurança e a eficácia de doses superiores a 10 mg não foram estudadas nesta população.
- Em crianças com idade compreendida entre os 10 e os 17 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, o intervalo de dose habitual é 5-20 mg por via oral, uma vez por dia. A segurança e a eficácia de doses superiores a 20 mg não foram estudadas nesta população.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual e tolerabilidade nos doentes pediátricos, conforme indicado pelas recomendações de tratamento em pediatria (ver Secção 4.4). Crianças e adolescentes devem ser submetidos à dieta padrão para redução do colesterol antes de iniciar o tratamento com rosuvastatina; esta dieta deve ser continuada durante o tratamento com a rosuvastatina.

A experiência em crianças com hipercolesterolemia familiar homozigótica é limitada a um número reduzido de crianças com idade compreendida entre os 8 e 17 anos.

O comprimido de 40 mg não é adequado para utilização na população pediátrica.

Crianças de idade inferior a 6 anos

A segurança e eficácia de utilização em crianças de idade inferior a 6 anos não foi estudada. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de Crestor em crianças de idade inferior a 6 anos.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

[A informação existente sobre a população pediátrica deverá ser substituída pelo seguinte:]

#### População pediátrica

A avaliação do crescimento linear (altura), peso, IMC (índice de massa corporal) e características secundárias de maturação sexual pela escala de Tanner em doentes pediátricos com idade compreendida entre os 6 e os 17 anos tratados com rosuvastatina, é limitada ao período de dois anos. Após dois anos de estudo com este tratamento, não foi detetado qualquer efeito no crescimento, peso, IMC ou maturação sexual (ver Secção 5.1).

Em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com rosuvastatina durante 52 semanas, foram observadas com maior frequência, elevações da CK > 10xLSN e sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física em comparação com as observações nos ensaios clínicos em adultos (ver Secção 4.8).

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

[A informação existente sobre a população pediátrica deverá ser substituída pelo seguinte:]

#### **População pediátrica**

Num estudo de 12 semanas, controlado com placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação (n=176, 97 do sexo masculino e 79 do sexo feminino) seguido de uma fase de 40 semanas (n=173, 96 do sexo masculino e 77 do sexo feminino) aberta, de titulação da dose de rosuvastatina, doentes com idade compreendida entre os 10 e 17 anos (estadio Tanner II-V, sexo feminino com pelo menos um ano pós-menarca) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, receberam 5, 10 ou 20 mg de rosuvastatina ou placebo diariamente durante 12 semanas, e todos receberam posteriormente rosuvastatina diariamente durante 40 semanas. No início do recrutamento do estudo, aproximadamente 30% dos doentes tinham entre os 10 e os 13 anos e aproximadamente 17%, 18%, 40% e 25% estavam no estadio Tanner II, III, IV e V, respetivamente.

O C-LDL foi reduzido em 38,3%; 44,6% e 50,0% com rosuvastatina 5, 10 e 20 mg respetivamente, comparado a 0,7% com placebo.

No final da semana 40, do estudo aberto, de titulação da dose para o objetivo, doseado até um máximo de 20 mg, uma vez por dia, 70 de 173 doentes (40,5%) tinham atingido o objetivo pretendido de valores de C-LDL inferiores a 2,8 mmol/l.

Após 52 semanas de tratamento do estudo, não foi detetado qualquer efeito sobre o crescimento, peso, IMC ou maturação sexual (ver Secção 4.4).. Este ensaio (n=176) não foi adequado para comparação de acontecimentos adversos raros ao fármaco.

A rosuvastatina foi também estudada num estudo aberto de 2 anos, de titulação da dose para o objetivo, em 198 crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigótica com idade compreendida entre os 6 e 17 anos (88 do sexo masculino e 110 do sexo feminino, estadio Tanner < II-V). A dose inicial de rosuvastatina para todos os doentes foi 5 mg, uma vez por dia. Os doentes com idade compreendida entre 6 e 9 anos (n=64) podiam titular até à dose máxima de 10 mg uma vez por dia e doentes com idade compreendida entre os 10 e 17 anos (n=134) até à dose máxima de 20 mg uma vez por dia.

Após 24 meses de tratamento com rosuvastatina, a percentagem de redução pela média dos mínimos quadrados (LS) a partir do valor inicial de C-LDL foi -43% (Inicial: 236 mg/dl, Mês 24: 133 mg/dl). Para cada grupo de idade, as percentagens de redução pela média dos mínimos quadrados a partir dos valores iniciais do C-LDL foram -43% (Inicial: 234 mg/dl, Mês 24: 124 mg/dl), -45% (Inicial: 234 mg/dl, Mês 24: 124 mg/dl), e -35% (Inicial: 241 mg/dl, Mês 24: 153 mg/dl) nos grupos de 6 a < 10, 10 a < 14, e 14 a < 18 anos, respetivamente.

Para a rosuvastatina 5 mg, 10 mg, e 20 mg também foram atingidas variações médias estatisticamente significativas a partir do valor inicial para as seguintes variáveis secundárias lipídicas e lipoproteínas: C-HDL, CT, não-C-HDL, C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, TG/C-HDL, não-C-HDL/C-HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Estas alterações foram no sentido de melhoria da resposta lipídica e foram sustentadas ao longo dos 2 anos.

Após 24 meses de tratamento do estudo, não foi detetado qualquer efeito sobre o crescimento, peso, IMC ou maturação sexual (ver Secção 4.4).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rosuvastatina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, dislipidemia combinada (mista) primária e na prevenção de acontecimentos cardiovasculares (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

*[A informação existente sobre a população pediátrica deverá ser substituída pelo seguinte]*

**População pediátrica:** Dois estudos farmacocinéticos com rosuvastatina (administrada em comprimidos) em doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, com idade compreendida entre 10-17 ou 6-17 anos (total de 214 doentes) demonstraram que a exposição em doentes pediátricos parece ser comparável ou inferior à exposição nos doentes adultos. A exposição à rosuvastatina foi preditiva no que respeita à dose e tempo durante o período de 2 anos.

## ALTERAÇÕES A SEREM INCLUÍDAS NAS SECÇÕES RELEVANTES DO FOLHETO INFORMATIVO DE CRESTOR E NOMES ASSOCIADOS

### 1. O que é CRESTOR e para que é utilizado

[O texto existente nesta secção deverá ser substituído pelo seguinte:]

CRESTOR pertence a um grupo de medicamentos denominados estatinas.

#### O seu médico receitou-lhe CRESTOR porque:

- Tem valores de colesterol elevados. Isto significa, que está em risco de ter um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral. CRESTOR é utilizado em adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade para tratar o colesterol elevado.

Foi aconselhado a tomar uma estatina, porque a alteração na sua dieta e fazer mais exercício físico não foram suficientes para corrigir os seus valores de colesterol. Enquanto estiver a tomar CRESTOR, deve continuar com a sua dieta para baixar o colesterol e a prática de exercício físico.

Ou

- Tem outros fatores que aumentam o seu risco de sofrer um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral ou outros problemas de saúde.

### 2. O que precisa de saber antes de tomar CRESTOR

[A informação existente sobre a população pediátrica deverá ser substituída pelo seguinte:]

#### Crianças e adolescentes

- **Se o doente tiver menos do que 6 anos:** CRESTOR não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 6 anos.
- **Se o doente tiver menos do que 18 anos de idade:** O comprimido de CRESTOR 40 mg não é adequado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### 3. Como tomar CRESTOR

[A informação existente sobre a população pediátrica deverá ser substituída pelo seguinte:]

#### Utilização em crianças e adolescentes com idade compreendida entre os 6 – 17 anos

A dose habitual inicial é de 5 mg. O seu médico poderá aumentar a sua dose para encontrar a quantidade de CRESTOR adequada para si. A dose máxima diária de CRESTOR é de 10 mg para crianças com idade compreendida entre os 6 a 9 anos e 20 mg para crianças com idade compreendida entre os 10 a 17 anos. Tome a sua dose uma vez por dia. O comprimido de CRESTOR **40 mg não** deve ser utilizado em crianças.