

Liite II

Euroopan lääkeviraston esittämät muutokset valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiseksi

Tämä valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste on laadittu viitemaamenettelyssä.

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat myöhemmin päivittää valmistetiedot tarpeen mukaan yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa niiden menettelyjen mukaisesti, jotka on esitetty direktiivin 2001/83/EY kappaleen 4 kohdassa III.

MUUTOKSET LISÄTTÄVÄKSI CRESTOR-VALMISTEEN JA MUIDEN KAUPPANIMIEN VALMISTEYHTEENVEDON VASTAAVIIN KOHTIIN, JOS ASIANMUKAISTA

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

[Hyperkolesterolemian hoitoa koskevan käyttöaiheen nykyinen sanamuoto on korvattava seuraavalla:]

Hyperkolesterolemian hoito

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten primaarisen hyperkolesterolemian (tyyppi IIa mukaan lukien heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoisen dyslipidemian (tyyppi IIb) hoito ruokavalion ohella, kun ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla (kuten liikunnalla, laihdutuksella) ei saavuteta riittävää vaikutusta.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ruokavalion ja muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muut hoidot eivät sovellu.

4.2 Annostus ja antotapa

[Nykyinen pediatria potilaita koskeva sanamuoto on korvattava seuraavalla:]

Pediatriset potilaat

Vain erikoislääkäri voi määrätä käytön lapsille.

Lapset ja nuoret, 6-17-vuotiaat (kehitysaste Tannerin luokituksen mukaan < II-V)

Lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, tavanomainen aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

- Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien 6-9-vuotiaiden lasten tavanomainen annoksen vaihteluväli on 5-10 mg kerran vuorokaudessa otettuna suun kautta. Yli 10 mg:n suuruisen annoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.
- Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien 10-17-vuotiaiden lasten tavanomainen annosten vaihteluväli on 5-20 mg kerran vuorokaudessa otettuna suun kautta. Yli 20 mg:n suuruisen annoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Annos tulee titrata lapsipotilaille yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan, kuten on suositeltu lasten hoitosuosituksissa (ks. kohta 4.4). Lasten ja nuorten on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista; tätä ruokavaliota tulee jatkaa rosuvastatiinihoidon aikana.

Kokemusta käytöstä homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavien lasten hoitoon on vain pienestä joukosta 8-17-vuotiaita.

40 mg:n tabletti ei sovi käytettäväksi pediatrialle potilaille.

Alle 6-vuotiaat lapset

Turvallisuutta ja tehoa käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole tutkittu. Tästä syystä Crestoria ei suositella käytettäväksi alle 6-vuotiaille lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Nykyinen pediatria potilaita koskeva sanamuoto on korvattava seuraavalla:]

Pediatriset potilaat

6-17-vuotiaiden, rosuvastatiinilla lääkittyjen lapsipotilaiden lineaarisen kasvun (pituus), painon, kehon painoindeksiin (BMI) ja sekundaarisina ominaisuuksina Tannerin luokituksen mukaisen seksuaalisen kypsytyksen arviointi tehtiin kaksi vuotta kestäneellä tutkimusjaksolla. Kahden vuoden tutkimuslääkityksen jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon painoindeksiin eikä seksuaaliseen kypsytykseen (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa lapset ja nuoret saivat rosuvastatiinia 52 viikon ajan, havaittiin kreatiiniinikinaasiarvojen nousua $> 10 \times$ viitealueen ylärajan ja liikunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeisiä lihasoireita useammin, kuin mitä havaittiin aikuisille suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8).

5.1 Farmakodynamiikka

[Nykyinen pediatria potilaita koskeva sanamuoto on korvattava seuraavalla:]

Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon monikeskustutkimuksessa ($n = 176$, joista 97 miespuolista ja 79 naispuolista tutkittavaa), jota seurasi 40 viikon ($n = 173$, 96 miespuolista ja 77 naispuolista tutkittavaa) avoin rosuvastatiinin annostitusvaihe, 10-17-vuotiaat (Tannerin luokitus II-V, tytöt, joilla kuukautisten alkamisesta oli vähintään vuosi) heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavat potilaat saivat 5, 10 tai 20 mg rosuvastatiinia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan, ja sen jälkeen kaikki saivat päivittäin rosuvastatiinia 40 viikon ajan. Tutkimuksen alkaessa noin 30 % potilaista oli 10-13-vuotiaita ja noin 17 % oli Tanner luokkaa II, 18 % Tanner luokkaa III, 40 % Tanner luokkaa IV ja 25 % Tanner luokkaa V.

LDL-kolesteroli väheni 38,3 % rosuvastatiinin 5 mg:n annoksella, 44,6 % rosuvastatiinin 10 mg:n annoksella ja 50,0 % rosuvastatiinin 20 mg:n annoksella verrattuna 0,7 %:iin lumelääkkeellä.

40 viikon avoimen osan lopussa, kun vuorokausiannosta säädettiin korkeintaan 20 mg:aan pyrkimyksenä saavuttaa kolesterolipitoisuuden tavoitetaso, 70 potilasta 173:sta (40,5 %) oli saavuttanut alle 2,8 mmol/l:n LDL-kolesterolitavoitteen.

52 viikon tutkimushoidon jälkeen ei havaittu vaikutusta kasvuun, painoon, kehon massaindeksiin tai seksuaaliseen kypsytykseen (ks. kohta 4.4). Tämä tutkimus ($n = 176$) ei soveltunut lääkkeen harvinaisten haittavaikutusten vertailuun.

Rosuvastatiinia tutkittiin myös kahden vuoden pituisessa avoimessa tutkimuksessa, jossa annos titrattiin tavoitetasoon (titration-to-goal). Tutkimukseen osallistui 198 iältään 6-17-vuotiaasta lasta (88 miespuolista ja 110 naispuolista tutkittavaa, Tanner-luokitus $< \text{II-V}$), joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia. Kaikkien potilaiden aloitusannos oli 5 mg rosuvastatiinia kerran vuorokaudessa. 6-9-vuotiaiden potilaiden ($n = 64$) annos voitiin titrata enimmäisannokseen 10 mg kerran vuorokaudessa ja 10-17-vuotiaiden potilaiden ($n = 134$) annos enimmäisannokseen 20 mg kerran vuorokaudessa.

Kun rosuvastatiinihoitoa oli jatkettu 24 kuukautta, LDL-kolesterolin pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen prosentuaalinen alenema lähtötasosta oli -43 % (lähtötaso: 236 mg/dl, 24 kk: 133 mg/dl). Eri ikäryhmissä LDL-kolesterolin LS-arvon keskimääräiset alenemat olivat seuraavat: 6 - < 10 -vuotiaat -43 % (lähtötaso: 234 mg/dl, 24 kk: 124 mg/dl), 10 - < 14 -vuotiaat -45 % (lähtötaso: 234 mg/dl, 24 kk: 124 mg/dl) ja 14 - < 18 -vuotiaat -35 % (lähtötaso: 241 mg/dl, 24 kk: 153 mg/dl).

Rosuvastatiinin 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n annoksilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä keskimääräinen muutos lähtötasosta myös seuraavien toissijaisten lipidi- ja lipoproteiini muuttujien osalta: HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli, ei-HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesteroli, triglyseridi/HDL-kolesteroli, ei-HDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, ApoB, ApoB/ApoA-1. Kukin näistä muutoksista merkitsi muutosta paremman lipidivasteen suuntaan ja muutokset säilyivät 2 vuoden ajan.

Vaikutusta kasvuun, painoon, kehon painoindeksiin tai seksuaaliseen kypsytykseen ei havaittu, kun hoitoa oli jatkettu 24 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rosuvastatiinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien heterotsygoottisen perinnöllisen hyperkolesterolemian ja primaarisen sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ja sydän-verisuonitapahtumien ehkäisyyn (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

[Nykyinen pediatria potilaita koskeva sanamuoto on korvattava seuraavalla:]

Pediatriset potilaat: Kaksi (tabletteina annettavalla) rosuvastatiinilla tehtyä farmakokineettistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 10-17-vuotiaita ja toiseen 6-17-vuotiaita heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria potilaita (yhteensä 214 potilasta), osoitti, että pediatriin potilaisiin kohdistuva altistus näyttää olevan vastaava tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla. Rosuvastatiinialtistus oli annoksen ja ajan suhteen ennakoitavissa 2 vuoden aikana.

MUUTOKSET LISÄTTÄVÄKSI CRESTOR-VALMISTEEN JA MUIDEN KAUPPANIMIEN PAKKAUSSELOSTEEN VASTAAVIIN KOHTIIN, JOS ASIANMUKAISTA

1. Mitä Crestor on ja mihin sitä käytetään

[Nykyinen sanamuoto on korvattava seuraavalla:]

Crestor kuuluu statiineiksi kutsuttuun lääkekeryhmään.

Sinulle on määrätty Crestor-valmistetta, koska:

- kolesteroliarvosi ovat korkeat. Tämä tarkoittaa että sinulla on riski saada sydänkohtaus tai aivohalvaus. Crestoria käytetään aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon.

Sinulle on määrätty statiinia, koska ruokavalion muuttaminen tai liikunnan lisääminen eivät ole korjanneet veresi kolesterolipitoisuutta riittävästi. Jatka veren kolesterolipitoisuutta alentavan ruokavalion noudattamista ja liikuntaa Crestor-hoidon aikana.

Tai

- Sinulla on muita tekijöitä, jotka lisäävät riskiäsi saada sydänkohtaus, aivohalvaus tai näihin liittyviä terveysongelmia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Crestoria

[Nykyinen pediatria potilaita koskeva sanamuoto on korvattava seuraavalla:]

Lapset ja nuoret

- **jos kyseessä on alle 6-vuotias potilas:** Crestor-valmistetta ei tule antaa alle 6-vuotiaille lapsille
- **jos potilas on alle 18-vuotias:** Crestor 40 mg:n tabletti ei sovi käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

3. Miten Crestoria käytetään

[Nykyinen pediatria potilaita koskeva sanamuoto on korvattava seuraavalla:]

Käyttö 6-17-vuotiaille lapsille ja nuorille

Tavanomainen aloitusannos on 5 mg. Lääkäri voi suurentaa annosta löytääkseen oikean sinulle sopivan Crestor-annoksen. Suurin Crestorin vuorokausiannos on 10 mg 6-9-vuotiaille lapsille ja 20 mg 10-17-vuotiaille lapsille. Ota annos kerran päivässä. Lasten ei tule käyttää Crestor **40 mg:n** tablettia.