

Annexe II

Modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice adoptées par l'Agence Européenne des Médicaments

Le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice sont le résultat de la procédure de saisine.

L'information du produit peut de ce fait être mise à jour par les autorités compétentes des États membres, en liaison avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures prévues au chapitre 4 du titre III de la directive 2001/83/CE.

MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES SECTIONS CONCERNÉES DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT POUR CRESTOR ET NOMS ASSOCIÉS

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

[Le libellé de l'indication pour le traitement de l'hypercholestérolémie doit être remplacé par ce qui suit]

Traitement des hypercholestérolémies

Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.

Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémisants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

4.2 Posologie et mode d'administration

[Les informations existantes concernant la population pédiatrique doivent être remplacées par ce qui suit:]

Population pédiatrique

L'utilisation en pédiatrie doit exclusivement être réservée aux spécialistes.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (stades < II-V sur l'échelle de Tanner).

Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg.

- Chez les enfants âgés de 6 à 9 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 10 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.
- Chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 20 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (Voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

L'expérience chez les enfants présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote est limitée à un petit nombre d'enfants âgés de 8 à 17 ans.

La dose de 40 mg ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.

Enfants de moins de 6 ans

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Pour cette raison, Crestor n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Les informations existantes concernant la population pédiatrique doivent être remplacées par ce qui suit:]

Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et les caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques de 6 à 17 ans traités par de la rosuvastatine sont limitées à une période de deux ans. Après deux ans de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (Voir rubrique 5.1).

Dans une étude clinique réalisée chez les adolescents et les enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10x LSN et les symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez l'adulte (Voir rubrique 4.8).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[Les informations existantes concernant la population pédiatrique doivent être remplacées par ce qui suit:]

Population pédiatrique

Dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo de 12 semaines (n= 176,97 garçons et 79 filles), suivie d'une période de titration de la dose de rosuvastatine en ouvert pendant 40 semaines (n= 173,96 garçons et 77 filles), les patients âgés de 10 à 17 ans (stade II-V sur l'échelle de Tanner, filles : 1 an au moins après l'apparition des règles) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5 mg, 10 mg ou 20 mg soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines puis ils ont tous reçu de la rosuvastatine une fois par jour pendant 40 semaines. A l'entrée dans l'étude, approximativement 30% des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et approximativement 17%, 18%, 40% et 25% étaient respectivement au stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.

Le LDL-C a été réduit dans les groupes rosuvastatine 5 mg, 10 mg et 20 mg de 38,3%, 44,6% et 50% respectivement comparé à 0,7% dans le groupe placebo.

A la fin de la période de 40 semaines de l'étude en ouvert d'ajustement de la dose vers la dose cible avec un dosage maximum de 20 mg une fois par jour, 70 patients sur 173 (40,5%) ont atteint l'objectif de LDL-C de moins de 2,8 mmol/l.

Après 52 semaines de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (Voir rubrique 4.4). Cette étude (n= 176) n'était pas conçue pour la comparaison d'effets indésirables rares.

La rosuvastatine a aussi fait l'objet d'une étude de recherche de doses cibles en ouvert pendant 2 ans sur 198 enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et âgés de 6 à 17 ans (88 garçons et 110 filles, stade <II-V sur l'échelle de Tanner). La dose d'initiation pour tous les patients était de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour. Les patients âgés de 6 à 9 ans (n= 64) pouvaient recevoir jusqu'à 10 mg maximum une fois par jour et les patients âgés de 10 à 17 ans (n= 134) pouvaient recevoir jusqu'à 20 mg maximum une fois par jour.

Après 24 mois de traitement avec la rosuvastatine, la réduction en pourcentage de la valeur de référence du LDL-C, calculée par la méthode des moindres carrés, était de 43% (valeur de référence : 236 mg/dL, à 24 mois : 133 mg/dL). Pour chaque tranche d'âge, les réductions des valeurs de références du taux de LDL-C, calculées par la méthode des moindres carrés, étaient respectivement de 43% (valeur de référence : 234 mg/dL, à 24 mois : 124 mg/dL), 45% (valeur de référence : 234 mg/dL, à 24 mois : 124 mg/dL), et 35% (valeur de référence : 241 mg/dL, à 24 mois : 153 mg/dL) dans les groupes 6 à <10 ans, 10 à <14 ans, et 14 à <18 ans.

La rosuvastatine aux doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîné des variations statistiquement significatives des valeurs de référence pour les variables lipidiques et lipoprotéiniques secondaires suivantes : HDL-C, CT (Cholestérol Total), non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/HDLC, TG/HDL-C, non HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ces variations ont toutes conduit à l'amélioration de la réponse lipidique et ont été maintenues pendant 2 ans.

Après 24 mois de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (Voir rubrique 4.4)

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec la rosuvastatine dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de la dyslipidémie (mixte) primaire combinée, et dans la prévention des événements cardiovasculaires (Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[Les informations existantes concernant la population pédiatrique doivent être remplacées par ce qui suit:]

Population pédiatrique : Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) conduites chez des patients pédiatriques, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 à 17 ou de 6 à 17 ans (214 patients au total), ont montré que l'exposition des patients pédiatriques apparaît comparable ou inférieure à celle des patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en ce qui concerne la dose et le temps tout au long des 2 ans.

MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES SECTIONS CONCERNÉES DE LA NOTICE POUR CRESTOR ET NOMS ASSOCIÉS.

1. Qu'est-ce que CRESTOR et dans quel cas est-il utilisé ?

[Le libellé actuel de cette section doit être remplacé par ce qui suit:]

CRESTOR appartient au groupe des médicaments appelés statines.

CRESTOR vous a été prescrit parce que :

- Vous avez un taux élevé de cholestérol ce qui signifie que vous présentez un risque de faire une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. CRESTOR est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus pour traiter un taux de cholestérol élevé.

Il vous est recommandé de prendre des statines, car parfois un régime alimentaire adapté et une activité physique ne suffisent pas à corriger votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre le régime hypocholestérolémiant et l'activité physique en même temps que la prise de CRESTOR.

Ou

- Vous avez d'autres facteurs qui augmentent votre risque d'avoir une attaque cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou des problèmes de santé liés à ces facteurs.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CRESTOR ?

[Les informations existantes concernant la population pédiatrique doivent être remplacées par ce qui suit:]

Enfants et adolescents

- **si le patient est un enfant âgé de moins de 6 ans** : CRESTOR ne doit pas être donné aux enfants de moins de 6 ans ;
- **si le patient est âgé de moins de 18 ans** : la dose de 40 mg ne doit pas être utilisée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans ;

3. Comment prendre CRESTOR ?

[Les informations existantes sur la population pédiatrique doivent être remplacées par ce qui suit:]

Utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans :

La dose initiale usuelle est de 5 mg. Votre médecin pourra augmenter votre dose afin de trouver la dose adaptée de CRESTOR. La dose maximale de CRESTOR est 10 mg par jour pour les enfants âgés de 6 à 9 ans et de 20 mg par jour pour les enfants âgés de 10 à 17 ans. Prenez cette dose une fois par jour. La dose de **40 mg** de CRESTOR **ne doit pas** être utilisée chez les enfants.