

רופא/ה נכבד/ה

רוקח/ת נכבד/ה שלום רב,

**פרסום עדכון בעלוני התכשיר:**

**Crestor 5 mg, 10 mg, 20 mg, or 40 mg film-coated tablets**

הרכב:

Each tablet contains 5 mg, 10 mg, 20 mg or 40 mg rosuvastatin (as rosuvastatin calcium).

חברת אסטרזניקה ישראל מבקשת להודיע על עדכון נוסח התוויה ועדכון העלונים בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך פברואר 2022.

התוויה:

**Treatment of Adults with:**

- Primary hypercholesterolaemia (type IIa including heterozygous familial hypercholesterolaemia) or mixed dyslipidaemia (type IIb) as an adjunct to diet when response to diet and other non-pharmacological treatments (e.g. exercise, weight reduction) is inadequate.
- Homozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to diet and other lipid lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are not appropriate.

**העדכונים המהותיים בעלון לרופא הינם:**



**4.2 Contraindications**

Crestor is contraindicated:

- in patients with hypersensitivity to rosuvastatin or to any of the excipients.
- in patients with active liver disease including unexplained, persistent elevations of serum transaminases and any serum transaminase elevation exceeding 3 times the upper limit of normal (ULN).
- in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min).
- in patients with myopathy.
- **in patients receiving concomitant combination of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (see section 4.5)**
- in patients receiving concomitant ciclosporin.

during pregnancy and lactation and in women of childbearing potential not using appropriate contraceptive measures.

.....

**4.4 Special warnings and special precautions for use**

**Severe Cutaneous Adverse Reactions**

**Severe cutaneous adverse reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and drug reaction with**

eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which could be life-threatening or fatal, have been reported with rosuvastatin (see section 4.8). At the time of prescription, patients should be advised of the signs and symptoms of severe skin reactions and be closely monitored. If signs and symptoms suggestive of this reaction appear, Crestor should be discontinued immediately and an alternative treatment should be considered.

If the patient has developed a serious reaction such as SJS or DRESS with the use of Crestor, treatment with Crestor must not be restarted in this patient at any time.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

.....

**Interactions requiring rosuvastatin dose adjustments (see also Table 1):** When it is necessary to co-administer Crestor with other medicinal products known to increase exposure to rosuvastatin, doses of Crestor should be adjusted. Start with a 5 mg once daily dose of Crestor if the expected increase in exposure (AUC) is approximately 2-fold or higher. The maximum daily dose of Crestor should be adjusted so that the expected rosuvastatin exposure would not likely exceed that of a 40 mg daily dose of Crestor taken without interacting medicinal products, for example a 20 mg dose of Crestor with gemfibrozil (1.9-fold increase), and a 10 mg dose of Crestor with combination ritonavir/atazanavir (3.1-fold increase).

If medicinal product is observed to increase rosuvastatin AUC less than 2-fold, the starting dose need not be decreased but caution should be taken if increasing the Crestor dose above 20mg.

**Table 1 Effect of co-administered medicinal products on rosuvastatin exposure (AUC; in order of decreasing magnitude) from published clinical trials**

<b><u>2-fold or greater than 2-fold increase in AUC of rosuvastatin</u></b>		
<b>Interacting drug dose regimen</b>	<b>Rosuvastatin dose regimen</b>	<b>Change in rosuvastatin AUC*</b>
<u>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) once daily for 15 days</u>	<u>10mg single dose</u>	<u>7.4 -fold ↑</u>
Ciclosporin 75 mg BID to 200 mg BID, 6 months	10 mg OD, 10 days	7.1-fold ↑
<u>Darolutamide 600 mg BID, 5 days</u>	<u>5mg, single dose</u>	<u>5.2-fold ↑</u>
Regorafenib 160 mg, OD, 14 days	5 mg single dose	3.8-fold ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 days	10 mg, single dose	3.1-fold ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, single dose	2.7-fold ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 days	5 mg, single dose	2.6-fold ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 days	10 mg, single dose	2.3-fold ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 days	5 mg OD, 7 days	2.2-fold ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 days	20 mg OD, 7 days	2.1-fold ↑
Clopidogrel 300 mg loading, followed by 75 mg at 24 hours	20 mg, single dose	2-fold ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 days	80 mg, single dose	1.9-fold ↑

---

**Less than 2-fold increase in AUC of rosuvastatin**

---

<b><u>Interacting drug dose regimen</u></b>	<b><u>Rosuvastatin dose regimen</u></b>	<b><u>Change in rosuvastatin AUC*</u></b>
Eltrombopag 75 mg OD, 5 days	10 mg, single dose	1.6-fold ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 days	10 mg OD, 7 days	1.5-fold ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 days	10 mg, single dose	1.4-fold ↑
Dronedaronone 400 mg BID	Not available	1.4-fold ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 days	10 mg, single dose	**1.4-fold ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 days	10 mg, OD, 14 days	**1.2-fold ↑
<del>Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 days</del>	<del>10 mg, single dose</del>	<del>↔</del>
<del>Aleglitazar 0.3 mg, 7 days</del>	<del>40 mg, 7 days</del>	<del>↔</del>
<del>Silymarin 140 mg TID, 5 days</del>	<del>10 mg, single dose</del>	<del>↔</del>
<del>Fenofibrate 67 mg TID, 7 days</del>	<del>10 mg, 7 days</del>	<del>↔</del>
<del>Rifampin 450 mg OD, 7 days</del>	<del>20 mg, single dose</del>	<del>↔</del>
<del>Ketoconazole 200 mg BID, 7 days</del>	<del>80 mg, single dose</del>	<del>↔</del>
<del>Fluconazole 200 mg OD, 11 days</del>	<del>80 mg, single dose</del>	<del>↔</del>

---

**Decrease in AUC of rosuvastatin**

---

<b><u>Interacting drug dose regimen</u></b>	<b><u>Rosuvastatin dose regimen</u></b>	<b><u>Change in rosuvastatin AUC*</u></b>
Erythromycin 500 mg QID, 7 days	80 mg, single dose	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 days	20 mg, single dose	47% ↓

\*Data given as x-fold change represent a simple ratio between co-administration and rosuvastatin alone. Data given as % change represent % difference relative to rosuvastatin alone.

Increase is indicated as "↑", ~~no change as "↔"~~, decrease as "↓".

\*\*Several interaction studies have been performed at different Crestor dosages, the table shows the most significant ratio

AUC= area under curve; OD = once daily; BID = twice daily; TID = three times daily; QID = four times daily

---

The following medical product/combinations did not have a clinically significant effect on the AUC ratio of rosuvastatin at coadministration: Aleglitazar 0.3 mg 7 days dosing; Fenofibrate 67 mg 7 days TID dosing; Fluconazole 200mg 11 days OD dosing; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 days BID dosing; Ketoconazole 200 mg 7 days BID dosing; Rifampin 450 mg 7 days OD dosing; Silymarin 140 mg 5 days TID dosing.

#### 4.8 Undesirable effects

**Table 2. Adverse reactions based on data from clinical studies and post-marketing experience**

System organ class	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Pruritis Rash Urticaria			Stevens-Johnson syndrome, <b>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)</b>

#### העדכונים המהותיים בעלון לצרכן הינם:

##### 1. למה מיועדת התרופה?

- קרסטור מיועד לטיפול **במבוגרים**;
- בהיפרכולסטרולמיה ראשונית (מסוג IIa כולל היפרכולסטרולמיה משפחתית הטרוזיגוטית) (מצבים בהם יש רמת כולסטרול גבוהה בדם) או דיסליפידמיה מעורבת מסוג IIb (הפרעה ברמות השומנים השונים בדם). התרופה ניתנת כתוספת לדיאטה במצבים בהם התגובה לדיאטה וטיפולים שאינם תרופתיים (כגון פעילות להורדת משקל) אינה מספקת.
- **קרסטור מיועד לטיפול** בהיפרכולסטרולמיה משפחתית הומוזיגוטית (מצב בו יש רמת כולסטרול גבוהה בדם) בשילוב עם דיאטה וטיפולים אחרים להורדת רמות השומנים בדם (כגון סילוק שומנים LDL apheresis) או במקרים בהם טיפולים אלו אינם מתאימים.

##### 2. לפני שימוש בתרופה

##### אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה **(אנא ראה סעיף 6 – "מידע נוסף")**.
- ה**ינך** בהריון, או מניקה. אם נכנסת להריון תוך כדי שימוש בקרסטור הפסיקי ליטול קרסטור מיידית וידעי את הרופא שלך. יש להימנע מכניסה להריון על ידי שימוש באמצעי מניעה מתאימים.
- יש לך מחלת כבד.
- ה**ינך** סובל מבעיות כליה חמורות.
- ה**ינך** סובל ממיחושים או כאבי שרירים **מתמידים-חוזרים** או בלתי מוסברים.
- ה**ינך** נוטל **שילוב תרופתי של סופוסבוביר/ולפטסביר/ווקסילפרביר (המשמשות לטיפול בזיהום ויראלי של הכבד הנקרא הפטיטיס C)**.
- ה**ינך** נוטל ציקלוספורין (שימוש בציקלוספורין למשל לאחר השתלת אברים).
- ה**ינך** מתחת לגיל 18
- אם אחד מאלו נוגע אליך (או אם יש לך ספק). אנא פנה לרופא שלך.

### **בנוסף, אין להשתמש בטבליות של 40 מ"ג (המינון הגבוה ביותר) אם:**

- הינך סובל מבעיות מתונות בתפקוד הכליה (במידה ויש ספק, אנא פנה לרופא).
  - הינך סובל מבעיות בפעילות בלוטת התריס (תירוואיד).
  - הינך סובל ממיחושים או כאבים **חוזרים או** בלתי מוסברים בשרירים, אם הנך בעל עבר משפחתי או אישי של בעיות בשרירים, או סבלת בעבר מבעיות בשרירים בעת נטילת תרופות אחרות להורדת כולסטרול.
  - הינך צורך כמויות גדולות של אלכוהול **באופן קבוע**.
  - מוצאך אסיאתי (סיני, פיליפיני, הודי, קוריאני, ויאטנמי, יפני).
  - הינך נוטל תרופות נוספות להורדת כולסטרול הנקראות פיברטים.
- הנך מתחת לגיל 18**
- אנא פנה לרופא אם אחד מאלו נוגע אליך (או אם יש לך ספק).**

### **אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בקרסטור**

- **אם אי פעם פיתחת פריחה חמורה בעור או קילוף בעור, שלפוחיות ו/או כאבים בפה לאחר נטילת קרסטור או תרופות קשורות אחרות.**

**תגובות עור חמורות כולל תסמונת סטיבנס-ג'ונסון ותסמונת התגובה התרופתית עם אוזינופיליה ותסמינים מערכתיים (DRESS) דווחו בהקשר לטיפול בקרסטור. הפסק להשתמש בקרסטור **וחפש פנה לעזרה רפואית מיידית** אם הינך מבחין באחד מהתסמינים המתוארים בסעיף 4.**

### **אינטראקציות/תגובות בין-תרופתיות:**

#### **אם אתה לוקח תרופות אחרות**

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:

- תרופות לדילול דם (כגון וורפרין או קלופידוגרל)
- ציקלוספורין (בשימוש לאחר השתלת איברים).
- פיבראטים (כגון גמפיברוזיל או פנופיברט) או כל תרופה אחרת להורדת כולסטרול (כגון אזטימיב)
- **תרופות לקקול קיבה (משמשות כסותרי חומצה בקיבה)**
- אריתרומיצין (אנטיביוטיקה), חומצה פוסידית (אנטיביוטיקה – ראה למטה וכן **בפרק בסעיף** האזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בקרסטור)
- גלולות למניעת הריון
- **רגורפניב (לטיפול בסרטן)**
- **דרולוטמיד (לטיפול בסרטן)**
- טיפול הורמונלי תחליפי
- תרופות לטיפול בזיהומים ויראליים, כולל **תסמונת לנגיף** הכשל החיסוני הנרכש (HIV) או דלקת כבד (הפטיטיס) **מסוג C**, לבד או בשילוב עם (נא ראה **סעיף פרק** האזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בקרסטור): ריטונביר, לופינביר, אטאזאנאביר, **סופוסבוביר, ווקסילפרביר**, אומביטסביר, פריטפרביר, דסבוביר, ולפטסביר, גרזופרביר, אלבסביר, גלקפרביר, פיברנטסביר.
- **ההשפעה של תרופות אלו עלולה להשתנות על ידי שימוש בו זמנית עם קרסטור או שהן עלולות לשנות את ההשפעה של קרסטור.**

• **חומצה פוסידית (אנטיביוטיקה) - אם עליך ליטול חומצה פוסידית במתן פומי לטיפול בזיהום חיידקי, יהיה עליך להפסיק באופן זמני את הטיפול בקרסטור. הרופא יאמר לך מתי ניתן לחזור ליטול את**

**התדופקה קרסטור**. נטילת קרסטור עם חומצה פוסידיית עלולה לגרום לעתים נדירות לחולשת **שרירים**, רגישות, או כאב **בשרירים** (רבדומיולויזיס). **נא ראה מידע נוסף לגבי רבדומיולויזיס בסעיף 4**.  
ראה גם "אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בקרסטור".

#### 4. תופעות לוואי

.....

תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת, הפסק את הטיפול בקרסטור ופנה לרופא מיד אם:

- יש לך אחת מתגובות רגישות היתר (אלרגיה) הבאות:
  - קושי נשימתי עם או בלי נפיחות בפנים, בשפתיים, בלשון ו/או בגרון.
  - נפיחות בפנים, בשפתיים, בלשון ו/או בגרון, שעשויים לגרום לקשיי בליעה.
  - גרד חריף בעור (עם הופעת שלפוחיות מורמות).
- **כתמים אדממים שאינם מוגבהים, דמויי מטרה או מעגליים על הגוף, לעיתים עם שלפוחיות במרכז, קילוף עור, כיבים בפה, בגרון, באף באיברי המין ובעיניים. לפריחות עור חמורות אלו יכול להיות שקדמו חום ותסמינים דמויי שפעת (תסמונת סטיבנס-ג'ונסון).**
- **פריחה ממושטת, חום גבוה ובלוטות לימפה מוגדלות (תסמונת DRESS או תסמונת רגישות היתר)**
- יש לך כאבי שרירים ומיחושים לא **מוסברים רגילים**, אשר נמשכים זמן רב יותר מהמצופה **כאבי שרירים ממושכים**. כמו עם סטטינים אחרים, מספר מצומצם של מטופלים חוו השפעה בלתי נעימה בשרירים, ולעיתים נדירות תופעה זו הופכת למסכנת חיים, פוגעת בשרירים וידועה בשם **רבדומיולויזיס** (rhabdomyolysis).

.....

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה **(תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)**:

- שלשול
- **סינדרום סטיבנס-ג'ונסון (הופעת שלפוחיות בעור, בפה, בעיניים ובאיברי המין)**
- בצקת (נפיחות עקב הצטברות נוזלים)
- הפרעה בשינה, כולל נדודי שינה וחלומות בלהה

**מקרא לעדכונים המסומנים:**

תוספת טקסט מהותי מסומנת בצבע אדום.  
מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה בצבע כחול.

העלונים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

בכבוד רב,  
קארין קנבל דובסון  
רוקחת ממונה  
אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301

טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527