

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא
 (מעודכן 3102.50)

תאריך אוגוסט 2013

Crestor 5 mg , Crestor 10mg, Crestor 20mg, Crestor 40mg **שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום**
מס' רישום

Crestor 5 mg: 139 22 31615 00
 Crestor 10 mg: 129 74 30798 00
 Crestor 20 mg: 129 75 30799 00
 Crestor 40 mg: 129 76 30800 00

שם בעל הרישום אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

עלון לרופא:

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
		Indication
		Contraindications
<p>Genetic polymorphisms Specific types of genetic polymorphisms are known that can lead to increased rosuvastatin exposure (see Section 5.2). For patients who are known to have such specific types of polymorphisms, a lower daily dose of Crestor is recommended.</p>		Posology, dosage & administration

Concomitant therapy

Rosuvastatin is a substrate of various transporter proteins (e.g. OATP1B1 and BCRP). The risk of myopathy (including rhabdomyolysis) is increased when Crestor is administered concomitantly with certain medicinal products that may increase the plasma concentration of rosuvastatin due to interactions with these transporter proteins (e.g. ciclosporin and certain protease inhibitors including combinations of ritonavir with atazanavir, lopinavir, and/or tipranavir; see Sections 4.4 and 4.5). Whenever possible, alternative medications should be considered, and, if necessary, consider temporarily discontinuing Crestor therapy. In situations where co-administration of these medicinal products with Crestor is unavoidable, the benefit and the risk of concurrent treatment and Crestor dosing adjustments should be carefully considered (see Section 4.5).

There have been very rare reports of an immune-mediated necrotising myopathy (IMNM) during or after treatment with statins, including rosuvastatin. IMNM is clinically characterised by proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin treatment.

Protease inhibitors

Increased systemic exposure to rosuvastatin has been observed in subjects receiving rosuvastatin concomitantly with various protease inhibitors in combination with ritonavir. Consideration should be given both to the benefit of lipid lowering by use of Crestor in HIV patients receiving protease inhibitors and the potential for increased rosuvastatin plasma concentrations when initiating and up titrating Crestor doses in patients treated with protease inhibitors. The concomitant use with certain protease inhibitors is not recommended unless the dose of Crestor is adjusted. (see Sections 4.2 and 4.5).

Protease inhibitors

The concomitant use with protease inhibitors is not recommended (see Section 4.5).

Special Warnings and Special Precautions for Use

Transporter protein inhibitors: Rosuvastatin is a substrate for certain transporter proteins including the hepatic uptake transporter OATP1B1 and efflux transporter BCRP. Concomitant administration of Crestor with medicinal products that are inhibitors of these transporter proteins may result in increased rosuvastatin plasma concentrations and an increased risk of myopathy (see Sections 4.2, 4.4 and 4.5 Table 1).

Ciclosporin: During concomitant treatment with Crestor and ciclosporin, rosuvastatin AUC values were on average 7 times higher than those observed in healthy volunteers (see Section 4.3 Contraindications).

Crestor is contraindicated in patients receiving concomitant ciclosporin (see Section 4.3).

Ezetimibe: Concomitant use of 10 mg Crestor and 10 mg ezetimibe resulted in a 1.2 fold increase in AUC of rosuvastatin in hypercholesterolaemic subjects (Table 1). A pharmacodynamic interaction, in terms of adverse effects, between Crestor and ezetimibe cannot be ruled out (see Section 4.4).

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).

Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

Ciclosporin: During concomitant treatment with Crestor and ciclosporin, rosuvastatin AUC values were on average 7 times higher than those observed in healthy volunteers (see Section 4.3 Contraindications).

Ezetimibe: Concomitant use of Crestor and ezetimibe resulted in no change to AUC or C_{max} for either drug. However, a pharmacodynamic interaction, in terms of adverse effects, between Crestor and ezetimibe cannot be ruled out (see Section 4.4 Warnings and special precautions for use).

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

Interacting drug dose regimen	Rosuvastatin dose regimen	Change in rosuvastatin AUC
Ciclosporin 75 mg BID to 200 mg BID, 6 months	10 mg OD, 10 days	7.1-fold ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 days	10 mg, single dose	3.1-fold ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 days	20 mg OD, 7 days	2.1-fold ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 days	80 mg, single dose	1.9-fold ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 10 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 ↑
Dronedarone 400 mg BID	Not available	1.4-fold ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 days	10 mg or 80 mg, single dose	1.4-fold ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 days	10 mg, OD, 14 days	1.2-fold ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 days	10 mg, single dose	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 days	40 mg, 7 days	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 days	10 mg, single dose	↔
Fenofibrate 67 mg TID, 7 days	10 mg, 7 days	↔

Rifampin 450 mg OD, 7 days	20 mg, single dose	↔		
Ketoconazole 200 mg BID, 7 days	80 mg, single dose	↔		
Fluconazole 200 mg OD, 11 days	80 mg, single dose	↔		
Erythromycin 500 mg QID, 7 days	80 mg, single dose	28% ↓		
Baicalin 50 mg TID, 14 days	20 mg, single dose	47% ↓		
<hr/>				
Fluconazole 200 mg OD, 11 days	80 mg, single dose	↔		
Erythromycin 500 mg QID, 7 days	80 mg, single dose	28% ↓		
Baicalin 50 mg TID, 14 days	20 mg, single dose	47% ↓		
<hr/>				
				Fertility, pregnancy and Lactation
				Effects on ability to drive and use machines

Rare: thrombocytopenia	Frequency unknown: thrombocytopenia	Adverse events
-------------------------------	-------------------------------------	-----------------------

<p>Genetic polymorphisms: Disposition of HMG-CoA reductase inhibitors, including rosuvastatin, involves OATP1B1 and BCRP transporter proteins. In patients with SLCO1B1 (OATP1B1) and/or ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms there is a risk of increased rosuvastatin exposure. Individual polymorphisms of SLCO1B1 c.521CC and ABCG2 c.421AA are associated with a higher rosuvastatin exposure (AUC) compared to the SLCO1B1 c.521TT or ABCG2 c.421CC genotypes. This specific genotyping is not established in clinical practice, but for patients who are known to have these types of polymorphisms, a lower daily dose of Crestor is recommended.</p>		<p><i>Pharmacological Properties</i></p>
--	--	--

עלון לצרכן:

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>כאשר הינך בהריון, מניקה. או בנשים בגיל הפוריות שאינן משתמשות באמצעי מניעה מתאימים אם נכנסת להריון תוך כדי שימוש בקרסטור הפסיקי ליטול קרסטור מיידית ותידעי את הרופא שלך. יש להמנע מכניסה להריון על ידי שימוש באמצעי מניעה מתאימים.</p>	<p>כאשר הינך בהריון, מניקה. או בנשים בגיל הפוריות שאינן משתמשות באמצעי מניעה מתאימים</p>	<p>אין להשתמש בתרופה אם:</p>
<p>יש לך כאב בלתי מוסבר או כאב מתמשך בשריר או אם אתה או בן משפחתך סבל בעבר מבעיות בשרירים, מכאבי שרירים או חולשת שרירים. או שיש לך היסטוריה של בעיות בשרירים בעת לקיחת תכשירים להורדת כולסטרול.</p>	<p>• אם יש לך כאב בלתי מוסבר בשריר או אם סבלת בעבר מכאבי שרירים או חולשת שרירים</p>	<p>אזהרות מיוחדות</p>

<ul style="list-style-type: none"> • במספר קטן של מטופלים סטטינים עלולים להשפיע על הכבד, דבר המזוהה בבדיקת דם פשוטה הבודקת עליה ברמות אנזימי הכבד. לכן, הרופא יבקש לבצע בדיקות דם של תיפקודי כבד, לפני ובמהלך הטיפול בקרסטור. 		
<p>יש לבדוק את רמות הכולסטרול באופן קבוע, על מנת לוודא שהכולסטרול שלך הגיע לרמה הרצויה ושרמה זו נשמרת</p>		כיצד תשתמש בתרופה
<p>כמו עם סטטינים אחרים, מספר מצומצם של מטופלים חוו השפעה בלתי נעימה בשרירים, ולעיתים נדירות תופעה זו הופכת למסכנת חיים פוגעת בשרירים וידועה בשם rhabdomyolysis.</p> <p><u>תופעות לוואי נוספות:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • קוצר נשימה • שיעול • פציעה בגיד 		תופעות לוואי

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות **על רקע צהוב**. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

