

# PAVACORIUM

## COMPOSITION:

PAVACORIUM 1: Each tablet contains pitavastatin calcium equivalent to 1 mg pitavastatin.

PAVACORIUM 2: Each tablet contains pitavastatin calcium equivalent to 2 mg pitavastatin.

PAVACORIUM 4: Each tablet contains pitavastatin calcium equivalent to 4 mg pitavastatin.

## PROPERTIES:

Pitavastatin competitively inhibits HMG-CoA reductase, which is a rate-determining enzyme involved with biosynthesis of cholesterol, in a manner of competition with the substrate so that it inhibits cholesterol synthesis in the liver. As a result, the expression of LDL-receptors followed by the uptake of LDL from blood to liver is accelerated and then the plasma TC decreases. Further, the sustained inhibition of cholesterol synthesis in the liver decreases levels of very low density lipoproteins.

## PHARMACOKINETICS:

**Absorption:** Pitavastatin peak plasma concentrations are achieved about 1 hour after oral administration. Both Cmax and AUC<sub>0-inf</sub> increased in an approximately dose-proportional manner for single PAVACORIUM dose from 1 to 24 mg once daily. The absolute bioavailability of pitavastatin oral solution is 51%. Administration of PAVACORIUM with a high fat meal (50% fat content) decreases pitavastatin Cmax by 43% but does not significantly reduce pitavastatin AUC. The Cmax and AUC of pitavastatin did not differ following evening or morning drug administration. Pitavastatin was absorbed in the small intestine but very little in the colon.

**Distribution:** Pitavastatin is more than 99% protein bound in human plasma, mainly to albumin and alpha 1-acid glycoprotein, and the mean volume of distribution is approximately 148 L. Association of pitavastatin and/or its metabolites with the blood cells is minimal.

**Metabolism:** Pitavastatin is marginally metabolized by CYP2C9 and to a lesser extent by CYP2C8.

The major metabolite in human plasma is the lactone

**Excretion:** A mean of 15% of radioactivity of orally administered single 32 mg 14C-labeled pitavastatin dose was excreted in urine, whereas a mean of 79% of the dose was excreted in feces within 7 days. The mean plasma elimination half-life is approximately 12 hours.

## INDICATIONS:

PAVACORIUM is indicated for:

Patients with primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia as an adjunctive therapy to diet to reduce elevated total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerides (TG), and to increase high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).

## CONTRAINDICATIONS:

- Known hypersensitivity to product components.
- Active liver disease, which may include unexplained persistent elevations in hepatic transaminase levels.
- **Pregnancy:** Pregnancy Category X:  
PAVACORIUM is contraindicated in women who are or may become pregnant.  
PAVACORIUM may cause fetal harm when administered to a pregnant woman.
- Nursing mothers.
- Co-administration with Cyclosporine.

## SIDE EFFECTS:

- The most frequent adverse reactions (rate  $\geq 2.0\%$ ) were myalgia, back pain, diarrhea, constipation and pain in extremity.
- The following laboratory abnormalities have been reported: elevated creatine phosphokinase, transaminases, alkaline phosphatase, bilirubin, and glucose.
- Myoglobinuria and acute renal failure and myopathy (including myositis) have been reported.

## WARNING AND PRECAUTIONS:

- Cases of myopathy and rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to myoglobinuria have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including PAVACORIUM. These risks can occur at any dose level, but increase in a dose-dependent manner.
- PAVACORIUM should be prescribed with caution in patients with predisposing factors for myopathy (advanced age >65 years, renal impairment, and inadequately treated hypothyroidism). The risk of myopathy may also be increased with concurrent administration of Fibrates or lipid-modifying doses of Niacin. PAVACORIUM should be administered with caution in patients with impaired renal function, in elderly patients, or when used concomitantly with Fibrates or lipid-modifying doses of Niacin.
- PAVACORIUM therapy should be discontinued if markedly elevated creatine kinase (CK) levels occur or myopathy is diagnosed or suspected. PAVACORIUM therapy should also be temporarily withheld in any patient with an acute, serious condition suggestive of myopathy or predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis. All patients should be advised to promptly report unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever.
- Increases in serum transaminases have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including PAVACORIUM. In most cases, the elevations were transient and resolved or improved on continued therapy or after a brief interruption in therapy. It is recommended that liver enzyme tests be performed before and at 12 weeks following both the initiation of therapy and any elevation of dose and periodically (e.g. semiannually) thereafter.
- PAVACORIUM should be used with caution in patients who consume substantial quantities of alcohol. Active liver disease, which may include unexplained persistent transaminase elevations, is a contraindication to the use of PAVACORIUM.
- **Pediatric use:** Safety and effectiveness have not been established.
- **Renal impairment:** Moderate renal impairment (glomerular filtration rate 30 to < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and end-stage renal disease on hemodialysis: Starting dose of 1 mg once daily and maximum dose of 2 mg once daily. PAVACORIUM should not be used in patients with severe renal impairment (glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) not yet on hemodialysis.

## DRUG INTERACTIONS:

- **Cyclosporine:** Cyclosporine significantly increased pitavastatin exposure. Co-administration of Cyclosporine with PAVACORIUM is contraindicated.
- **Lopinavir/Ritonavir:** This combination should not be used with PAVACORIUM, since Lopinavir/Ritonavir, with PAVACORIUM may significantly increase pitavastatin exposure.
- **Erythromycin:** Combination increases pitavastatin exposure. Limit PAVACORIUM to 1 mg once daily.
- **Rifampin:** Combination increases pitavastatin exposure. Limit PAVACORIUM to 2 mg once daily.
- **Fibrates:** Use with Fibrate products may increase the risk of adverse skeletal muscle effects, so PAVACORIUM should be administered with caution when used concomitantly with Gemfibrozil or other Fibrates.
- **Niacin:** The risk of skeletal muscle effects may be enhanced when PAVACORIUM is used in combination with Niacin; a reduction in PAVACORIUM dosage should be considered in this setting.
- **Warfarin:** Patients receiving Warfarin should have their PT and INR monitored when pitavastatin is added to their therapy.

## DOSAGE & ADMINISTRATION:

- PAVACORIUM can be taken with or without food, at any time of day.
- Dose Range: 1 mg to 4 mg once daily.
- Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia: Starting dose 2 mg. When lowering of LDL-C is insufficient, the dosage may be increased to a maximum of 4 mg per day.
- Moderate renal impairment (glomerular filtration rate 30 to < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and end-stage renal disease on hemodialysis: Starting dose of 1 mg once daily and maximum dose of 2 mg once daily. PAVACORIUM should not be used in patients with severe renal impairment (glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) not yet on hemodialysis.
- **Use with Erythromycin:** In patients taking Erythromycin, a dose of PAVACORIUM 1 mg once daily should not be exceeded.
- **Use with Rifampin:** In patients taking Rifampin, a dose of PAVACORIUM 2 mg once daily should not be exceeded.

## OVERDOSAGE & TREATMENT:

There is no known specific treatment in the event of overdose of pitavastatin. In the event of overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required. Hemodialysis is unlikely to be of benefit due to high protein binding ratio of pitavastatin.

## STORAGE CONDITIONS:

Store at room temperature (15°- 30°C). Protect from light.

## PACKAGE:

PAVACORIUM 1, PAVACORIUM 2, PAVACORIUM 4:

14 tablets filled in blister in carton package.

20 tablets filled in blister in carton package.

28 tablets filled in blister in carton package.

Rev. No: 31508

THIS IS A MEDICAMENT
<ul style="list-style-type: none"><li>- The medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instruction is dangerous for you.</li><li>- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.</li><li>- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.</li><li>- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.</li></ul>
KEEP THE MEDICAMENT OUT OF THE REACH OF CHILDREN

Council of Arab Health Ministers

Arab Pharmacists Association

DIAMOND PHARMA – Damascus suburb – Syria

# بافاكوريوم

**التركيب:**

بافاكوريوم ١: كل مضغوطة تحوي على بيتافاستاتين كالسيوم ما يكافئ ١ ملغ بيتافاستاتين.

بافاكوريوم ٢: كل مضغوطة تحوي على بيتافاستاتين كالسيوم ما يكافئ ٢ ملغ بيتافاستاتين.

بافاكوريوم ٤: كل مضغوطة تحوي على بيتافاستاتين كالسيوم ما يكافئ ٤ ملغ بيتافاستاتين.

**خواص المستحضر:**

يشبط البيتافاستاتين بشكل تناهسي أنزيم HMG-CoA ريدكتاز، وهو أنزيم محدد لمعدل الاصطناع الحيوي للكوليسترول، من خلال التنافس مع الركازة بحيث يثبط اصطناع الكوليسترول في الكبد. ونتيجة لذلك، يتم تسريع ظهور مستقبلات LDL متبوعاً بامتصاص LDL من الدم إلى الكبد، ومن ثم تتناقص TC البلاسمية.

إضافة لذلك، ينقص التثبيط المديد لاصطناع الكوليسترول في الكبد مستويات الليبوبروتينات منخفضة الكثافة جداً.

**الحرارك الدوائية:**

*الامتصاص:* تتحقق التراكمز البلاسمية العظمى بعد حوالي ١ ساعة من الإعطاء الفموي. يزيد كلاً من Cmax و AUC<sub>0-inf</sub> مع طريقة إعطاء الجرعة الفردية من بافاكوريوم التي تتراوح من ١ إلى ٢٤ ملغ مرة يومياً. يبلغ التوافر الحيوي المطلق لمحلول البيتافاستاتين الفموي ٥١%. إن إعطاء بافاكوريوم مع وجبة غنية بالدهم (محتوى الدهم ٥٠%) ينقص من Cmax للبيتافاستاتين بحوالي ٤٢٪ ولكن دون أن ينقص AUC للبيتافاستاتين بشكل واضح. لا يختلف Cmax و AUC عند إعطاء الجرعة صباحاً أو مساءً. يمتص البيتافاستاتين في الأمعاء الدقيقة وبشكل ضئيل في الكولون.

*التوزع:* الارتباط البروتيني للبيتافاستاتين أكثر من ٩٩٪ في البلاسما، وبشكل أساسي مع الألبومين وألفا ١- أسيد غليكوبروتين ، وحجم التوزع الأساسي حوالي ١٤٨ ليتر. إن ارتباط البيتافاستاتين و/أو مستقبلاته بالخلايا الدموية ضئيل.

*الاستقلاب:* يستقلب البيتافاستاتين بشكل هامشي بواسطة CYP2C9 وبشكل أقل بواسطة CYP2C8. المسقلب الرئيسي في البلاسما هو اللاكتون.

*الإطراح:* يطرح حوالي ١٥ ٪ من الفعالية الإشعاعية لجرعة واحدة ٢٢ ملغ معطاة فموياً من البيتافاستاتين الموسوم بـ 14C في البول، حيث يطرح حوالي ٧٩٪ من الجرعة في البراز خلال ٧ أيام. يبلغ العمر النصفي البلاسمي للإطراح الرئيسي حوالي ١٢ ساعة.

**الاستطبابات:**

يستطب بافاكوريوم:

• عند المصابين بارتفاع شحوم الدم الأولي واضطراب شحوم الدم المختلط كعلاجة مساعدة للحمية لإنقاص الكوليستيرول الكلي المرتفع (TC)، كوليسترول – ليبو بروتين منخفض الكثافة (LDL-C)، أليوبوبروتين B (Apo B)، شحوم ثلاثية (TG)، ولزيادة كوليسترول – ليبوبروتين عالي الكثافة (HDL-C).

**مضادات الاستطباب:**

• فرط تحسس معروف لمكونات المستحضر.

• أمراض الكبد الفعالة، والتي قد تشمل الارتفاع المستمر غير المفسر لمستويات الترانس أميناز الكبدية.

• **الحمل:** فئة X:

يعتبر بافاكوريوم مضاد استطباب عند النساء الحوامل أو في حال احتمال أن يصبحن حوامل.

قد يسبب بافاكوريوم أذى جنيني عند إعطائه للنساء الحوامل.

• الأمهات المرضعات.

• الإعطاء المتزامن مع السيكلوسبورين.

**التأثيرات الجانبية:**

– التأثيرات الجانبية الأكثر تكراراً (≤ ٢٪) هي ألم عضلي، ألم ظهر، إسهال، إمساك، وألم في الأطراف.

– سجلت الشذوذات المخبرية التالية: ارتفاع في كيرياتين فوسفوكيناز، ترانس أميناز، الفوسفات القلوية، بيليروبين وغلوكوز.

– سجلت حالات بيلة ميوغلوبين وقصور كلوي حاد واعتلال عضلي (يتضمن التهاب العضل).

**التحذيرات والاحتياطات:**

• سجلت حالات من الاعتلال العضلي وانحلال العضلات مع قصور كلوي حاد تالي لبيلة ميوغلوبين مع استخدام مثبتات ريدكتاز HMG-CoA، بما فيها بافاكوريوم. قد تحدث هذه الحالات عند أي جرعة، ويزداد احتمال حدوثها بشكل متناسب مع الجرعة. يجب أن يوصف بافاكوريوم بانتباه عند المرضى الذين لديهم عوامل مؤهبة للاعتلال العضلي (تقدم العمر < ٦٥ سنة، قصور كلوي وقصور درقية غير معالج بشكل كافٍ). قد يزيد احتمال حدوث الاعتلال العضلي بالاستخدام المتزامن للفيبرات أو الجرعات المعدلة للدهم من النياسين. يجب استخدام بافاكوريوم بحذر عند المرضى المصابين بقصور في الوظيفة الكلوية، عند المرضى المستين، أو عند الاستخدام المرافق مع الفيبرات أو الجرعات المعدلة للدهم من النياسين.

• يجب إيقاف العلاج بالبافاكوريوم عند ظهور ارتفاع ملحوظ في مستويات كيناز كيرياتين أو عند التشخيص أو الاشتباه باعتلال عضلي. كذلك يجب إيقاف العلاج بالبافاكوريوم بشكل مؤقت عند المرضى الذين لديهم ظروف حادة وخطيرة تشير إلى اعتلال عضلي أو المؤهبين لتطور فشل كلوي تابع لانحلال العضلات. ينصح جميع المرضى بالإبلاغ مباشرة عند حدوث ألم عضلي غير مفسر، إيلام أو وهن خاصة إذا ترافق مع توعك أو حمى.

• سجل حدوث ارتفاع في الترانس أميناز المصلية عند استخدام مثبتات ريدكتاز HMG-CoA، بما فيها بافاكوريوم. في معظم الحالات الارتفاع كان عارضاً وزال أو تحسن باستمرار العلاج أو بعد إيقاف وجيز للعلاج. ينصح بإجراء فحوص الأنزيمات الكبدية قبل وبعد ١٢ أسبوع من بدء العلاج وعند رفع الجرعة وبشكل دوري بعد ذلك (نصف سنوي).

• يجب استخدام بافاكوريوم بحذر عند المرضى الذين يستهلكون كميات كبيرة من الكحول. يعتبر بافاكوريوم مضاد استطباب عند وجود أمراض الكبد الحادة، والذي قد يتضمن ارتفاع مستمر غير مفسر في مستويات ترانس أميناز.

• **الأطفال:** لم يتم إثبات أمان وفعالية استخدام بافاكوريوم عند الأطفال.

• **القصور الكلوي:** عند المصابين بقصور كلوي معتدل (معدل الترشيح الكبيبي ٣٠ إلى > ٦٠ مل/دقيقة/١,٧٢ م٢) والذين في المرحلة الأخيرة من المرض الكلوي ويخضعون لتحال دموي: الجرعة البدئية ١ ملغ مرة واحدة يومياً والجرعة العظمى ٢ ملغ مرة واحدة يومياً. يجب عدم استخدام بافاكوريوم عند المصابين بقصور كلوي شديد (معدل الترشيح الكبيبي > ٣٠ مل/دقيقة/١,٧٢ م٢) ولا يخضعون لتحال دموي.

**التداخلات الدوائية:**

• **السيكلوسبورين:** يزيد السيكلوسبورين التعرض للبيتافاستاتين بشكل كبير. يعتبر الإعطاء المتزامن للسيكلوسبورين مع بافاكوريوم مضاد استطباب.

• **لوبينافير/ريتونافير:** يجب ألا يستخدم هذا المركب مع البافاكوريوم، نظراً لأن استخدام لوبينافير/ريتونافير مع بافاكوريوم يمكن أن يزيد التعرض للبيتافاستاتين بشكل كبير.

• **الإريترومايسين:** تزيد المشاركة من التعرض للبيتافاستاتين. تحدد جرعة بافاكوريوم ب ١ ملغ يومياً.

• **الريفامبين:** تزيد المشاركة من التعرض للبيتافاستاتين. تحدد جرعة بافاكوريوم ب ٢ ملغ يومياً.

• **الفيبرات:** يمكن أن يزيد الاستخدام مع مستحضرات الفيبرات من خطر حدوث التأثيرات العضلية الهيكلية السلبية، لذلك يجب إعطاء بافاكوريوم بحذر عند استخدامه بشكل متزامن مع جيمفيبروزيل أو الفيبرات الأخرى.

• **النياسين:** قد يزيد خطر حدوث التأثيرات العضلية الهيكلية عند استخدام بافاكوريوم بالمشاركة مع النياسين، يجب الأخذ بعين الاعتبار إنقاص جرعة البافاكوريوم في هذه الحالة.

• **الوارفارين:** يجب مراقبة PT و INR عند المرضى الذين يتلقون الوارفارين عند إضافة البيتافاستاتين إلى علاجهم.

**الجرعة وطريقة الاستعمال:**

• يمكن تناول بافاكوريوم مع أو بدون الطعام، في أي وقت من اليوم.

• مجال الجرعة: ١ ملغ حتى ٤ ملغ مرة يومياً.

• ارتفاع شحوم الدم الأولي واضطراب شحوم الدم المختلط: يجب البدء بجرعة ٢ ملغ. وعندما يكون إنقاص LDL-C غير كافٍ، يمكن زيادة الجرعة إلى ٤ ملغ يومياً كحد أعظمي.

• **القصور الكلوي المعتدل** (معدل الترشيح الكبيبي ٣٠ إلى > ٦٠ مل/دقيقة/١,٧٢ م٢) وفي المرحلة الأخيرة من المرض الكلوي وعند الحاجة لتحال دموي: الجرعة البدئية ١ ملغ مرة واحدة يومياً والجرعة العظمى ٢ ملغ مرة واحدة يومياً. يجب عدم استخدام بافاكوريوم عند المرضى المصابين بقصور كلوي شديد (معدل الترشيح الكبيبي > ٣٠ مل/دقيقة/١,٧٢ م٢) ولا يخضعون لتحال كلوي.

• **الاستخدام مع الإريترومايسين:** عند المرضى الذين يستخدمون إريترومايسين، يجب عدم تجاوز جرعة ١ ملغ مرة يومياً من بافاكوريوم.

• **الاستخدام مع الريفامبين:** عند المرضى الذين يستخدمون ريفامبين، يجب عدم تجاوز جرعة ٢ ملغ مرة يومياً من بافاكوريوم.

**تأثير زيادة الجرعة ومعالجتها:**

لا توجد معالجة محددة معروفة في حال حدوث فرط جرعة للبيتافاستاتين. في حال حدوث ذلك تعالج الأعراض وتطبق إجراءات داعمة. لا يفيد التحال الدموي بسبب الارتباط البروتيني العالي للبيتافاستاتين.

**شروط الحفظ والتخزين:**

يحفظ في درجة حرارة الغرفة (١٥<sup>o</sup> – ٣٠<sup>o</sup>م). يحمي من الضوء.

**التعبئة وشكل العبوة:**

بافاكوريوم ١، بافاكوريوم ٢، بافاكوريوم ٤:

١٤ مضغوطة معبأة في ظروف بليستر ضمن عبوة كرتونية.

٢٠ مضغوطة معبأة في ظروف بليستر ضمن عبوة كرتونية.

٢٨ مضغوطة معبأة في ظروف بليستر ضمن عبوة كرتونية.

<p>إن هذا الدواء</p>
<p>– الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.</p> <p>– اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضره.</p> <p>– لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.</p> <p>– لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.</p> <p><b>لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.</b></p>
<p>مجلس وزراء الصحة العرب</p>
<p>اتحاد الصيدالة العرب</p>

شركة دياموند فارما – ريف دمشق – سوريا