

Pravastatin

Synonyma:

(3R,5R)-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-Hexa-hydro-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methylbutyry-

Handelspräparate:

Schwarz Pharma/Sanol:

Liprevil 5 mg/10 mg/20 mg Tabletten

Sankyo:

Mevalotin 10 mg/20 mg Tabletten

Bristol-Myers Squibb:

Pravasin 5 mg/10 mg/20 mg Tabletten

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Indikationen:

Primäre Hypercholesterinämie, zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum, wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (körperliches Training und Gewichtsabnahme) alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. Kombinierte Hypercholesterinämie mit Hypertriglyzeridämie, wenn die Hypercholesterinämie im Vordergrund steht, für Hyperlipoproteinämie mit starker Triglyzeriderhöhung liegen keine Erfahrungen vor.

Kontraindikationen:

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Pravastatin-Natrium. Aktive Lebererkrankung und nicht abgeklärte erhöhte, persistierende Transaminasenwerte, Cholestase und Myopathien, Schwangerschaft, Stillzeit.

Wirkungscharakter:

Pravastatin-Natrium senkt die Blutfettwerte über zwei Mechanismen. Zunächst führt es als Folge seiner reversiblen Hemmung der HMG-Coenzym-A-Reduktaseaktivität zu einer Verringerung des intrazellulären Cholesterins.

Reaktiv kommt es zu einem Anstieg der Zahl der LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche und zu einem verstärkten Abbau von LDL bzw. zu einer erhöhten LDL-Clearance aus dem Blut. Außerdem hemmt Pravastatin-Natrium die LDL-Neusynthese, indem es die Synthese von VLDL, einer Vorstufe von LDL, in der Leber hemmt.

Pravastatin-Natrium erniedrigt sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie folgende Lipidwerte: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, VLDL-Cholesterin und Triglyzeride, HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A werden erhöht.

Gepoolte Daten von über 400 Patienten, über acht Wochen mit einer täglichen Dosis von 20 mg Pravastatin-Natrium behandelt, zeigten eine Senkung von LDL-C in einem Rahmen von 23-30%, von Gesamtcholesterin um 17-24% und Triglyzeriden um 15% sowie einen Anstieg von HDL-C um 6-10%. Diese Werte wurden kürzlich durch BETTERIDGE bestätigt (MMW 132, 1990). An einem Patientengut von n = 306 konnte mit Pravastatin-Natrium, in Dosierungen von 10-40 mg über acht Wochen 1x täglich gegeben, eine Senkung des Gesamtcholesterins bis zu 27%, LDL-C bis zu 34%, der Triglyzeride bis zu 25% und eine Erhöhung des HDL-Cholesterins von bis zu 14% erreicht werden.

Medikamente

Stoffwechselverhalten:

Pravastatin-Natrium ist ein Wirkstoff aus einer neuen Klasse von Lipidsenkern, nämlich ein HMG-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer, welcher die Cholesterin-Biosynthese hemmt. Stoffe dieser Klasse sind kompetitive Hemmer der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert die Bildung der Mevalon-Säure aus HMG-CoA; durch seine Hemmung wird ein früher Schritt in der Cholesterin-Biosynthese unterbrochen.

Toxizität:

Toxizität bei Einmal-Applikation:

Im Rahmen von Toxizitätsuntersuchungen erwiesen sich 5 g/kg bei Mäusen und mehr als 12 g/kg bei Ratten als Einzeldosis, oral verabreicht, als nicht letal. Dies entspricht mehr als 6250 bzw. 15.000x der maximalen Humandosis. Die Intoxikationssymptome bei den hohen Dosen waren nicht arzneimittelspezifisch.

Wiederholte Verabreichung:

Bei Mäusen, Ratten, Cynomolgus-Affen und Beagle-Hunden wurde die Substanz bis zu 2 Jahren oral verabreicht. Außerdem erhielten Mäuse und Hunde Pravastatin-Natrium intravenös über 2 Wochen.

Bei Mäusen kam es im Zielorgan, der Leber, zu Veränderungen. Diese waren dosisabhängig, bei 20 mg/kg wurden Transaminasenerhöhungen, bei 80 mg/kg über 13 Wochen Erhöhungen des Lebergewichtes festgestellt.

Bei Ratten wurden ebenfalls in der Leber, unabhängig von der Dauer der Verabreichung (13 Wochen bis 1 Jahr), leichte Veränderungen (Zellinfiltration oder hepatozelluläre Hypertrophie), bei 40 mg/kg oder mehr/Tag gesehen. Transaminasenerhöhungen ab 100 mg/kg/Tag. Außerdem fanden sich bei Dosen von 200 oder 400 mg/kg/Tag Erweiterung der Schilddrüsenfollikel und leichter CPK-Anstieg.

Bei einer Dosierung von 400 mg/kg/Tag wurde bei einer Ratte Myolyse und Nekrose, bei 100 mg/kg/Tag wurde bei Kaninchen Myolyse des M. femoralis ohne CPK-Erhöhung gesehen.

Bei Beagle-Hunden wurde Pravastatin-Natrium bis zu 2 Jahren in einer Dosis von 2-200 mg/kg/Tag oral gegeben, außerdem intravenös über 2 Wochen bis 20 mg/kg/Tag.

Bis zu einer oralen Dosis von 12,5 mg/kg wurden keine behandlungsbedingten Schäden festgestellt. Hingegen führte Pravastatin-Natrium bei dieser Spezies in höheren Dosen zu zerebralen Läsionen; diese bestanden aus diskreten, multifokalen, perivaskulären Hämorrhagien. Sie waren dosisabhängig und traten bei 25 mg/kg bei einem von 16 Tieren auf, bei 50 mg/kg bei 5 von 12 Tieren, und bei 100 mg/kg bei 9 von 12 Tieren.

Nebenwirkungen:

Leber: gelegentlich Anstieg der Serumtransaminasen (> das 3fache des oberen Normalwertes). Bei 6 von 1139 Patienten (0,5%) kam es im Rahmen von klinischen Prüfungen zu persistierenden Enzymanstiegen.

Skelettmuskeln: gelegentlich Myalgien/Arthralgien. Über Muskelschmerz oder Muskelschwäche in Verbindung mit einer Erhöhung der Serum-Kreatinin-Phosphokinase (CPK) um das 10fache des oberen Normalwertes, wurde bei < 0,1 % der Patienten im Rahmen von klinischen Prüfungen - möglicherweise mit Pravastatin-Natrium korreliert - berichtet. Über Myalgie, Myopathie, Rhabdomyolyse wurde unter der Anwendung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren berichtet. Rhabdomyolyse mit gestörter Nierenfunktion, als Folge einer Myoglobulinurie, wurde auch sehr selten unter Pravastatin-Natrium berichtet. Sollte es während der Behandlung zu allgemeinen Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur und/oder einer deutlichen Erhöhung der CPK-Werte kommen, sollte immer an eine Myopathie gedacht werden. Die Patienten sollten daraufhingewiesen werden, daß sie unklare Muskelschmerzen, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur sofort dem Arzt berichten sollen. Pravastatin-Natrium sollte abgesetzt werden, wenn die CPK-Werte deutlich erhöht sind oder wenn eine Myopathie vermutet oder diagnostiziert wurde.

Bei einem verwandten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ist bekannt, daß das Risiko einer Myopathie beträchtlich erhöht ist, wenn gleichzeitig Immunsuppressiva, einschließlich Ciclosporin, verabreicht werden oder eine begleitende lipidsenkende Therapie mit Fibraten oder Niacin (Nicotinsäure) durchgeführt wird. Selten wurde dabei über schwere Rhabdomyolysen (Zerfall von Skelettmuskelzellen), durch die

ein plötzliches Nierenversagen ausgelöst wurde, berichtet.

Haut: Gelegentlich Hautausschlag, selten Juckreiz. Der Hautausschlag war meist gering ausgeprägt. Ein Fall von Dermatomyositis wurde beobachtet.

Hypersensitivitätsreaktionen: In Einzelfällen kann es zu Hypersensitivitätsreaktionen kommen, die mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einhergehen können: Anaphylaxie, Blutdruckabfall, Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Arthritis, Arthralgie, Photosensitivität, Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie, Leukozytopenie, hämolytische Anämie, positive antinukleäre Antikörper, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Vaskulitis, Dermatomyositis.

Weitere unerwünschte Begleiterscheinungen: Brechreiz/Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Flatulenz, Muskel/Skelettschmerzen; Infektion des oberen Respirationstraktes, Rhinitis, Kopfschmerz, Schwindel/Benommenheit, Müdigkeit, Brustschmerz, Ausschlag, Herzschmerz.

Im Zusammenhang mit Pravastatin-Natrium wurden Einzelfälle von Pankreatitis beobachtet, wobei ein kausaler Zusammenhang nicht gesichert ist.

Psychische Auffälligkeiten wie depressive Verstimmungen sind vereinzelt unter der Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern berichtet worden, ebenfalls Einzelfälle von peripherer Polyneuropathie. Wenngleich eine kausale Verursachung nicht erwiesen ist, sollte die Medikation in solchen Fällen abgesetzt werden.

Einzelfälle von Alopezie, erektiler Dysfunktion und Schlafstörungen wurden berichtet, wobei ein kausaler Zusammenhang nicht gesichert ist.

Laborbefunde: Transaminasen- und CPK-Erhöhungen siehe Leber- und Skelettmuskel.

Therapie:

Sollte eine Überdosierung auftreten, sind allgemeine Kontrollen und die Überwachung der Leberfunktion angezeigt; evtl. damit verbundene Beschwerden müssen symptomatisch behandelt werden.