

## Fosinopril

### Synonym:

(4S)-4-Cyclohexyl-1-[(RS)-O-[a-(propionyloxy)isobutyl]-(4-phenylbutyl)hydroxyphosphinoyl]acetyl-L-prolin

### Handelspräparate:

*Schwarz Pharma/Sanol:*  
Dynacil

*Bristol-Myers Squibb:*  
Fosinorm

### 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.

### Wirkungscharakter:

Fosinopril wird in der Leber und im Magen-Darm-Trakt zu Fosinoprilat hydrolysiert, welches ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms ist. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt.

Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vaso-depressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

### Pharmakodynamik:

Fosinopril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne daß die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Fosinopril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluß und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Dynacil, die maximale Wirkung wurde nach 2-6 Stunden erreicht.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Fosinopril-Natrium-Dosis war in der Regel nach 3-4 Wochen ersichtlich. Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten.

### Stoffwechselverhalten:

Untersuchungen am Tier mit radioaktiv markierter Substanz zeigten, daß ein geringer Anteil von Fosinopril und/oder Fosinoprilat die Blut-Hirn-Schranke passiert.

Fosinopril wird nach oraler Verabreichung beim Menschen zu ungefähr 36% resorbiert. Bei gesunden Personen wird Fosinopril während der ersten Passage im Magen-Darm-Trakt bzw. in der Leber zu Fosinoprilat bzw. dem Glucuronid metabolisiert. Es ist nicht bekannt, zu welchem Anteil dies im Magen-Darm-Trakt bzw. in der Leber stattfindet. Die maximale Plasmakonzentration wird dosisunabhängig ca. 3 Stunden nach Applikation erreicht. Fosinoprilat besitzt eine hohe Eiweißbindung (> 95%) und ein relativ geringes Verteilungsvolumen (0,12 l/kg). Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Fosinopril liegen 70-80% als Fosinoprilat (wirksame Substanz) vor, 20-30% als Fosinoprilat-Glucuronid und

1–5% als Parahydroxymetabolit von Fosinoprilat, bezogen auf die im Blutplasma gefundene Gesamtradioaktivität.

Bei Hochdruckpatienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion betrug die Eliminationshalbwertszeit von Fosinoprilat ca. 11,5 Stunden, nach wiederholter Verabreichung von Fosinopril.

Nach intravenöser Verabreichung wurde Fosinoprilat ungefähr zu gleichen Teilen über Leber und Niere ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung von Fosinopril (radioaktiv markiert) wurde ungefähr die Hälfte der resorbierten Dosis über den Urin und über die Faeces ausgeschieden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion war die Pharmakokinetik im wesentlichen die gleiche wie bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion (Resorption, Bioverfügbarkeit, Eiweißbindung, Metabolismus).

Die Gesamtkörperclearance von Fosinoprilat ist bei Niereninsuffizienz etwa halbiert, ändert sich aber durch den Grad der Niereninsuffizienz nur unwesentlich, da eine kompensatorische Ausscheidung über die Leber/Galle erfolgt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (durch Alkohol oder biliäre Zirrhose) ist das Ausmaß der Hydrolyse von Fosinopril kaum reduziert, obwohl die Geschwindigkeit der Hydrolyse verlangsamt sein kann.

Bei älteren Personen (65–74 Jahre) mit klinisch normaler Leber- und Nierenfunktion sind im Vergleich zu jüngeren Personen (20–35 Jahre) die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fosinoprilat nicht signifikant unterschiedlich.

### **Bioverfügbarkeit:**

Die absolute Bioverfügbarkeit bezogen auf den Wirkstoff Fosinoprilat war durchschnittlich 24,4% nach Verabreichung einer oralen Lösung und 28,7% nach Verabreichung einer Kapsel (die Darreichungsformen Kapsel und Tablette sind bioäquivalent).

Die relative Bioverfügbarkeit einer Dynacil-Tablette mit 20 mg Wirkstoff beträgt 90%, bezogen auf eine orale Lösung.

### **Indikationen:**

Essentielle Hypertonie, Herzinsuffizienz – zusätzl. zu Diuretika – und insbes. bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.

### **Kontraindikationen:**

Angioödem (auch in der Anamnese), Nierenarterienstenose (beidseitig oder einseitig bei einer Einzelniere), Zustand nach Nierentransplantation, Hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose, Hypertrophe Kardiomyopathie, Primärer Hyperaldosteronismus, Kinder (mangels Therapieerfahrung), Schwangerschaft, Stillzeit.

*Cave: Akute Gefahr lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen bei:*

gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern im Rahmen einer Dialyse oder Hämofiltration mit Polyacrylnitrilmethylsulfonat-high-flux-Membranen (z.B. „AN 69“);

gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat;

gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern während einer Desensibilisierungstherapie mit Insektengiften.

### **Toxizität**

*Akute Toxizität:*

Die maximale nicht letale Dosis von Fosinopril war bei oraler Gabe bei Mäusen und Ratten 1000 mg/kg und bei Hunden größer als 800 mg/kg. Bei parenteraler Verabreichung lag die maximale nicht letale Dosis zwischen 25 mg/kg (Maus, Ratte i.p.) und 80 mg/kg (Maus, i.v.). Als Anzeichen der Überdosierung wurden Diarrhoe, Salivation, Gewichts- und Aktivitätsverlust, ein Absinken der Respirationsrate und Erbrechen (Hund) beobachtet. Der Tod trat durch Herz/Kreislaufversagen ein.

*Chronische Toxizität:*

Die Toxizität nach wiederholter oraler Verabreichung wurde an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen geprüft. Dabei erwies sich eine Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten und 200 mg/kg/Tag bei Affen als letal. Bei allen verwendeten Tierarten beziehen sich die wesentlichsten Befunde auf die Niere. Wie auch von anderen ACE-Hemmern bekannt kommt es in hohen Dosen zu erhöhten Plasma-Harnstoff- und Kreatininwerten, und histologisch ist eine Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen auffällig. Weitere Befunde bei Gabe hoher Dosen sind ein leichtes Absinken der roten Blutwerte (Erythrozytenzahl, Hämoglobin), verringertes Herzgewicht, Hypotonie, Salivation, Erbrechen, Diarrhoe, rasselnde Atemgeräusche in Verbindung mit einer Hyperplasie der Becherzellen in Lunge und Trachea (Ratte) und verringerte Körpergewichtszunahme.

*Reproduktionstoxizität:*

Fosinopril zeigte bei Kaninchen ab einer Dosis von 2,5mg/kg/Tag maternaltoxische und ab einer Dosis von 10 mg/kg/Tag embryotoxische, jedoch keine teratogenen Wirkungen. Die toxischen Wirkungen stehen wahrscheinlich mit dem deutlichen Blutdruckabfall durch die ACE-Hemmung bei dieser Spezies im Zusammenhang. Bei trächtigen Ratten wurden ab einer Dosis von 25 mg/kg/Tag maternaltoxische und embryotoxische Effekte beobachtet. Es kam zu intrauterinen Wachstumsretardierungen, einer geringfügigen Erniedrigung der Plazentagewichte und zu einer verzögerten Skelettverknöcherung. An drei Feten wurden bei höheren Dosierungen Fehlbildungen des Mundbereichs sowie bei einem Feten ein „Situs inversus“ festgestellt. Es ist nicht geklärt, ob ein Zusammenhang mit der Behandlung besteht. Bei Verabreichung von Fosinopril während der Fetalentwicklung und der Laktationsperiode kam es bei der maternaltoxischen Dosis von 160 mg/kg/ Tag vermehrt zu Totgeburten, und die Jungtiergewichte am Ende der Laktation waren vermindert. Die Fertilität und Reproduktionsleistung bei männlichen und weiblichen Ratten waren bis zu einer Dosis im toxischen Bereich (240 mg/kg/Tag) nicht beeinträchtigt.

Fosinopril und/oder seine Metaboliten passieren bei der Ratte die Plazenta und werden mit der Milch ausgeschieden.

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Bei Kindern, bei denen in utero eine Exposition mit ACE-Hemmern vorlag, wurden folgende unerwünschte Begleiterscheinungen berichtet: Totgeburten (fetal oder bei der Geburt), Nierenversagen, hypoplastische Lungenentwicklung, Hypotension, Hyperkaliämie, Hypoplasie des Schädels, verkümmerte Gliedmaßen, Deformationen des Gesichtsschädels, intrauterine Wachstumshemmung, vorzeitige Geburt und persistierender Ductus arteriosus.

*Kanzerogenese, Mutagenese:*

Im Rahmen von 2-Jahres-Studien bei Mäusen und Ratten in Dosierungen bis 400 mg/kg/Tag gab es keine Hinweise auf einen kanzerogenen Effekt.

Fosinopril wurde ausführlich hinsichtlich mutagener Wirkungen geprüft. Hinweise auf die Induktion von Genmutationen ergaben sich dabei nicht. Dagegen induzierte Fosinopril in vitro Chromosomenaberrationen. Dieser Effekt trat erst im zelltoxischen Konzentrationsbereich auf und wurde nach metabolischer Aktivierung in vitro sowie in entsprechenden in vivo-Untersuchungen nicht beobachtet. Bei therapeutischer Anwendung kann eine mutagene Wirkung am Menschen deshalb hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

*Nebenwirkungen:*

Haut:	Hautreaktionen wie Exantheme, Urtikaria, Pruritus, angioneurotisches Ödem, schwerwiegende Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme), Psoriasiforme Exantheme, Photosensibilität, Haarausfall, Onycholyse
Muskeln und Skelett:	Myalgien, Arthralgien/Arthritis
Nervensystem u. Psyche:	Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Zentralnervöse Störungen (z.B. Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Verwirrtheit), Parästhesien
Augen:	Sehstörungen
Ohren:	Ohrensausen, Gleichgewichtsstörungen
Geschmack:	Geschmacksstörungen, vorübergehender Geschmacksverlust
Gastrointestinaltrakt:	Mundtrockenheit, Glossitis, Gastrointestinale Störungen, Pankreatitis, Ileus

Leber, Galle:	Leberfunktionsstörungen (Hepatitis), Cholestatiker Ikterus fortschreitend bis zur hepatischen Nekrose, manchmal mit letalem Ausgang
Elektrolyte:	Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkaliämie, Hyponatriämie)
Herz, Kreislauf:	Starker Blutdruckabfall bes. zu Therapiebeginn sowie bei Patienten mit Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sehstörungen, selten Synkope, Einzelfälle von Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Herzinfarkt, transitorischen ischämischen Attacken, zerebralem Insult.
Gefäße:	Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik, Vaskulitiden
Atemwege:	Bronchitis, trockener Reizhusten, Atemnot, Sinusitis, Rhinitis, Bronchospasmen, Allergische Alveolitis (eosinophile Pneumonie), Kehlkopf-, Rachen u. Zungenschwellung
Blut:	Blutbildveränderungen: z.B. Thrombopenie, Leukopenie, Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie
Urogenitaltrakt:	Impotenz, Gynäkomastie, Funktionelle Nierenfunktionsstörungen oder Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung (gelegentlich), in Einzelfällen bis zum akuten Nierenversagen: Proteinurie
Immunsystem:	Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen wie Exanthem, Urtikaria, Pruritus, angioneurotisches Ödem, schwerwiegende Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Fieber, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Vaskulitiden, Eosinophilie, Leukozytose, erhöhte ANA-Titer

**Symptome:**

Schwere Hypotonie, Bradykardie, Kreislaufschock, Elektrolytstörung, Nierenversagen

**Therapie:**

a) Bei einem lebensbedrohlichen angioneurotischen Schock mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen: Sofortige subcutane Gabe von 0,3–0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, im Anschluß daran systematische Glucocorticoidgabe.

Ferner werden die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten empfohlen. Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C<sub>1</sub>-Inaktivator-Mangel die Gabe von C<sub>1</sub>-Inaktivator erwogen werden.

b) Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome. Neben allgemeinen Maßnahmen die der Elimination von Fosinopril, dienen (z.B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Dynacil-Einnahme), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden. Fosinopril ist kaum dialysierbar (durch Hämodialyse und Peritonealdialyse werden 2% bzw. 7%, bezogen auf die Harnstoffclearance, entfernt). Bei Hypotonie sollte zunächst eine Natriumchlorid- und Volumensubstitution erfolgen, bei Nichtansprechen sollten darin zusätzlich Katecholamine intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachtherapie durchgeführt werden.

Elektrolyt- und Kreatininkonzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

**Besonderheit:**

Auf Veranlassung des Bundesgesundheitsamtes werden von den pharmazeutischen Unternehmern zusätzliche Angaben in die Produktinformationen von Arzneimitteln, die ACE-Hemmer enthalten, aufgenommen. Sie betreffen die Angaben zu den Gegenanzeigen und beziehen sich auf die Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten, bei denen eine Hämodialyse- oder Hämofiltrationsbehandlung unter Verwendung von (Polyacrylnitrilmethylsulfonat-)High-flux-Membranen durchgeführt wird. Patienten, bei denen derartige Membranen für diese Zwecke verwendet werden, dürfen ACE-Hemmer zur Behandlung eines erhöhten Blutdruckes oder einer Herzinsuffizienz nicht erhalten, oder die Dialysen und Hämofiltrationen müssen unter Verwendung anderer Membranen durchgeführt werden.

In mehreren Veröffentlichungen aus den beiden letzten Jahren [1–7] wird über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten berichtet, bei denen während einer ACE-Hemmer-Behandlung Dialysen unter Verwendung der genannten High-flux-Membranen vorgenommen wurden. Die z.T. lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen mit Angioödem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall oder abdominalen Krämpfen traten unmittelbar nach Beginn der Dialyse auf. In einigen Fällen wurden die gleichen Reaktionen nach Reexposition beobachtet. Anaphylaktoide Reaktionen bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten traten auch nach Hämofiltration unter Verwendung von (Polyacrylnitril-methallylsulfonat-)High flux-Membranen auf [3, 8]. Es wird als wenig wahrscheinlich angesehen, daß Stoffe, mit denen das Dialysat kontaminiert gewesen sein könnte (z.B. Endotoxine), Auslöser oder zumindest Mitverursacher der anaphylaktoiden Reaktionen gewesen sind [5, 8]. Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, bei denen zuvor eine anaphylaktoide Reaktion bei Verwendung der genannten High-flux-Membranen aufgetreten war, wurde diese bei Verwendung von High-flux-Membranen aus anderem Material nicht beobachtet [5, 9].

Der Mechanismus für die Auslösung anaphylaktoider Reaktionen als (indirekte) Wechselwirkung zwischen ACE-Hemmern und bestimmten High-flux-Membranen ist nicht vollkommen aufgeklärt. Als Hypothese ist formuliert worden, daß nach Kontakt von Faktor XII mit der Oberfläche der High-flux-Membran das Kallikrein-Kinin-System aktiviert wird [1]. Dadurch komme es zur Bildung von Bradykinin, dessen Abbau durch das Enzym Kininase II (identisch mit dem Angiotensin-Converting-Enzym, ACE) auf Grund der Wirkung der ACE-Hemmer blockiert ist. Diese Hypothese wird gestützt durch in-vitro-Messungen, aus denen sich ein Konzentrationsanstieg von Bradykinin im Plasma nach Inkubation mit Polyacrylnitril-Membranmaterial und ein weiterer Anstieg nach Zugabe von Captopril ergab [10]. Die beobachteten unerwünschten Wirkungen stimmen hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik mit den bekannten, durch Bradykinin ausgelösten Wirkungen überein.

Die hinreichend gut dokumentierten Berichte über anaphylaktoide Reaktionen bei Verwendung von Polyacrylnitril-Membranen im Rahmen einer Dialysebehandlung oder Hämofiltration bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten und die epidemiologischen Untersuchungen zur Häufigkeit ihres Auftretens unter den beschriebenen Bedingungen lassen einen kausalen Zusammenhang annehmen.

Das BGA bittet die Fachkreise darum, die Änderungen in den Produktinformationen zu beachten und bei der Therapie mit ACE-Hemmern bzw. in der Dialyse- oder Hämofiltrationsbehandlung zu berücksichtigen.

Wirkstoffe der in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen ACE-Hemmer: Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril.

## Literatur

- TIELEMANS, C., et al.: *Kidney Int.* 38 (1990) 982.  
 VERRESEN, L., et al.: *Lancet* 336 (1990) 1360.  
 JADOUL, C.: *Lancet* 337 (1990) 1120.  
 ALVARES-LARA, M. A., et al.: *Lancet* 337 (1991) 370.  
 TIELEMANS, C. et al.: *Lancet* 337 (1991) 371.  
 PARNES, E.L., SHAPIRO, W. B.: *Kidney Int.* 40 (1991) 1148.  
 SCHAEFER, A. E.: *Dt. Ärzteblatt* 89 (1992) 700 (Zusammenfassung).  
 BRUNET, PH., et al.: *Am. J. Kidney Dis.* XIX (1992) 444.  
 VAN ES, A., et al.: *Lancet* 337 (1991) 112.  
 LEMKE, H. D., FINK, E.: *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 (1992) 727.