

Inibitori del recettore dell'angiotensina II (sartani)

Indicazioni registrate e dosaggi presenti in commercio						
Principi attivi	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan
Nomi commerciali	LORTAAN LOSAPREX NEO LOTAN	TEVETENZ	TAREG VALPRESSION	APROVEL KARVEA	BLOPRESS RATACAND	MICARDIS PRITOR
Dosaggi	cpr 12,5 mg (CARDIOSTART) cpr 50 mg	cpr 600 mg	cpr 80 - 160 mg	cpr 75 -150-300mg	cpr 8 - 16 mg	cpr 20- 40- 80 mg
1	Iperensione arteriosa	√	√	√	√	√
2	Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra per ridurre il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari.	√				
3	Trattamento dell'insufficienza cardiaca, quando il trattamento con un ACE inibitore non è tollerato o è controindicato.	√			√	
4	Trattamento della malattia renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento antipertensivo.			√ 150 - 300		
Farmaci studiati in specifici sottogruppi di pazienti	<p>Gravidanza e allattamento: i sartani, a causa della loro azione diretta sul sistema renina-angiotensina, sono tutti controindicati in gravidanza, in particolare nel II e III trimestre, in quanto associati ad oligodramnio, ipoplasia polmonare fetale, costrizione del dotto arterioso, ritardo della crescita intrauterina, morte fetale. Sono escreti nel latte materno, non sono quindi indicati durante l'allattamento.</p> <p>Pazienti pediatrici: non esistono studi che abbiano valutato la sicurezza e l'efficacia clinica degli inibitori del recettore dell'angiotensina II in pazienti di età < 18 anni.</p> <p>Pazienti anziani: non sono richiesti aggiustamenti o modifiche di dosaggio.</p> <p>Pazienti con insufficienza renale: non sono in generale richiesti aggiustamenti di dosaggio in pazienti con insufficienza renale lieve e moderata; per quanto riguarda i pazienti con insufficienza renale grave i dati disponibili sono pochi; in scheda tecnica è riportato un aumento (raddoppio) delle concentrazioni plasmatiche di farmaco per candesartan (in pz con Ccr < 30 ml/min) e per eprosartan. I sartani non vengono rimossi con emodialisi.</p> <p>Pazienti con insufficienza epatica: per i principi attivi eliminati prevalentemente per via biliare (losartan, telmisartan, valsartan, eprosartan) sono stati rilevati aumenti delle concentrazioni plasmatiche nei pazienti con insufficienza epatica e pertanto vengono raccomandate particolari precauzioni d'uso (es. riduzione della dose iniziale come nel caso del valsartan) in questa tipologia di pazienti.</p>					
Considerazioni:	<p>* Tutti i principi attivi del gruppo presentano l'indicazione registrata: trattamento dell'ipertensione arteriosa.</p> <p>* Losartan e candesartan sono autorizzati per l'impiego nello scompenso cardiaco; è in corso la procedura per l'estensione delle indicazioni anche per il valsartan, su richiesta della Ditta produttrice</p> <p>* Solo l'irbesartan è registrato per il trattamento della malattia renale in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2.</p>					

* Gruppo di Lavoro "Farmaci Cardiovascolari" AVEN (Area Vasta Emilia Nord)

Presidenti/Referenti delle Comm. Terap. Locali: Prof. I. Portioli — Pres. CT Prov. di RE; Dr. Damonte – Comm. Ter. di PC; **Direzione Sanitaria:** Dr.ssa Daniela Riccò - Az. Osp. di RE, Dr. Giorgio Lenzotti - Az. USL di MO; **Farmacia:** Dr.ssa Luisa Toni – Az. USL di RE, Dr. M. De Rosa – Az. USL di MO; Dr. Mauro Miselli (SIDS-FCR di RE), CeVEAS: Dr. Nicola Magrini, Dr.ssa Nilla Viani, Dr.ssa Annalisa Campomori; **Clinici:** Dr. G. Crippa (Internista - Az. USL di PC), Dr. Alessandro Capucci (Cardiologo - Az. USL di PC), Dr. Massimo Pantaleoni (Cardiologo- Az. Osp. di RE), Dr. Giuseppe Regolisti (Internista - Az. Osp. di RE), Dr. Graziano Camminati (MMG- Az. USL di RE), Dr. Diego Ardissino (Cardiologo - Az. Osp. di PR), Dr. Sergio Callegari (Cardiologo - Az. USL di PR), Prof. Giulio Zennaro (Cardiologo - Az. USL di MO), Dr. Alessandro Navazio (Cardiologo - Az. USL di RE), Dr. Paolo Coruzzi (Internista – Az. Osp. di PR), Dr. Giovanni Pinelli (Internista - Az. USL di MO), Dr. Giuseppe Geraci (Cardiologia – Az. Osp. di MO)

Inibitori del recettore dell'angiotensina II (sartani)

Indicazioni e dosaggi studiati						
Principi attivi	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan
Riduzione della pressione arteriosa	[26] Metanalisi di Conlin (50 - 100mg)		[26] Metanalisi di Conlin (80 - 160mg)	[26] Metanalisi di Conlin (150-300mg)	[26] Metanalisi di Conlin (8 - 16mg)	
Riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sx	[24] LIFE (9.193 pz) (50-100mg)					
Riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco	ELITE I – [5] ELITE II (3.152 pz) (dose max 50 mg/die in monosomm.)	[6] ADEPT (36 pz) [7] Gremmler (20pz)	[4] Val-HeFT (5.010 pz) (dose media: 254 mg/die in 2 somm./die)	[8] Tonkon (109 pz)	[2] RESOLVD (768 pz) [16] STRETCH (844 pz) SPICE [9]CHARM (7601 pz) (dose media 24mg/die in monosomm)	[18] Replace (378 pz) Arctic (82 pz) (10-20-40-80 mg)
Riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti a rischio di eventi cardiovascolari dopo IMA	[12] OPTIMAAL (5.477 pz) (dose media: 50 mg/die)		[10] VALIANT (14808 pz) (dose media 247 mg/die in 2 somm.)			
Trattamento della nefropatia diabetica nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2	[19] RENAAL (1.513 pz) (50-100mg) [25] Lindholm (1195 pz)			[20] IDNT (1.715 pz) [21] Parving (590 pz) (150 – 300mg)	[22] CALM (199 pz) (16 mg/die)	

Dosi medie utilizzate negli studi clinici				
Farmaco	Iperensione	Scompenso	Nefropatia diabetica	
Losartan 1 cpr 50mg = 1,01 € 1 cpr 50mg + 12,5 idroclorotiaz. = 0,99€ 1 cpr 100mg + 25 idroclorotiaz. = 0,99 €	50 -100 mg/die	ELITE II (in ELITE I dose media=42,6 mg)	Dose iniziale: 50 mg/die da aumentare a 100 mg/die dopo 4 settimane, in base al target pressorio (140/90 mmHg)	
		Dose iniziale		12,5 mg/die
		Dose target		50 mg/die
		Heall (studio in corso) 50 mg/die vs 150 mg/die		
Valsartan 1 cpr 160 mg = 1,15 € 1 cpr 80 mg = 0,92 € 1 cpr 80 mg + 12,5 idroclorotiaz. = 0,92 €	80-160 mg/die	VALIANT: 4 step (dose media:247 mg) (associato con captopril:116 mg)		
		Dose iniziale		20 mg opp 20 mg + 6,25 mg captopril opp 6,25 mg captopril
		Step 2		40 mg x 2/die + 25 mg captopril x 3/die
		Step 3		80 mg x 2/die opp 40 mg x 2/die + 25 mg captopril x 3/die opp 25 mg captopril x 3/die
		Step 4		160 mg x 2/die opp 80 mg x 2/die + 50 mg captopril x 3/die
		VALHEFT (dose media:254 mg)		
		Dose iniziale		40 mg x 2/die se tollerata da raddoppiare ogni 2 settimane
Dose target	160 mg x 2/die (83% paz.)			
Candesartan 1 cpr 8 mg = 0,79 € 1 cpr 16 mg = 1,08 € 1 cpr 16 mg + 12,5 idroclorotiaz. = 0,72 €	8-16 mg/die	CHARM: (dose media:24 mg)	CALM 16 mg/die	
		Dose iniziale		4 – 8 mg/die se tollerata da raddoppiare ogni 2 sett.
		Dose target		32 mg/die
Irbesartan 1 cpr 150 mg = 0,91 € 1 cpr 300 mg = 1,23 € 1 cpr 150 mg + 12,5 idroclorotiaz. = 0,89 € 1 cpr 300 mg + 12,5 idroclorotiaz. = 1,20 €	150-300 mg/die		300 mg/die	

Considerazioni:

Iperensione arteriosa

Tutti i sartani presentano l'indicazione registrata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Diversi studi clinici hanno dimostrato che i sartani sono in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa in modo simile agli ACE-inibitori, beta-bloccanti e calcio-antagonisti. Non si dispone di studi clinici che abbiano analizzato tali farmaci in confronti testa a testa tra loro su end-point cardiovascolari clinicamente rilevanti. Solo lo studio LIFE [24] ha confrontato l'efficacia del losartan rispetto ad un beta-bloccante (atenololo), nella prevenzione dei principali esiti cardiovascolari, in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra. Lo studio LIFE ha evidenziato un beneficio statisticamente significativo in termini di riduzione dell'end-point composito (ictus + infarto + mortalità cardiovascolare) e dell'ictus a favore del losartan, ma la mortalità totale è risultata simile nei due gruppi; solo nel sottogruppo dei pazienti diabetici, con ipertrofia ventricolare sinistra, la terapia con losartan è associata ad una minore mortalità totale e ad una più bassa mortalità cardiovascolare. Tuttavia la generalizzabilità di questi risultati alla popolazione di ipertesi cronici è limitata, dal momento che lo studio LIFE coinvolge un gruppo selezionato di pazienti ad alto rischio con segni all'ECG di ipertrofia ventricolare sinistra e necessita comunque di ulteriori studi che ne confermino i risultati. Rispetto al parametro dell'efficacia, una metanalisi [26] pubblicata nel 2000 di 43 studi clinici randomizzati controllati (numero pazienti = 11.281) ha valutato gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II (da soli e in associazione al diuretico) vs placebo, vs un altro inibitore dei recettori dell'angiotensina II o vs altri antipertensivi, e ha evidenziato valori simili di riduzione pressoria tra gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II studiati (candesartan, irbesartan, losartan e valsartan). Per gli altri principi attivi della stessa classe, eprosartan e telmisartan, sono disponibili per questa indicazione un minor numero di studi randomizzati e comunque tali studi sono di piccole dimensioni.

Scompenso cardiaco

Solo 3, tra i sartani, sono stati valutati in studi clinici randomizzati con end-point clinicamente rilevanti nel trattamento dello scompenso: losartan, valsartan e candesartan. Gli studi relativi a eprosartan, telmisartan e irbesartan non sono adeguati per numerosità ed end-point considerati e pertanto tali molecole vengono escluse dalla valutazione di equivalenza. In una metanalisi [11] su 12.469 pazienti (17 studi clinici controllati randomizzati) gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II non si sono dimostrati superiori agli ACE-inibitori nel ridurre la mortalità o l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco; nei pazienti trattati con l'associazione ACE-inibitore + inibitore dei recettori dell'angiotensina II si è avuta una riduzione solo dell'ospedalizzazione per scompenso. Pertanto i risultati della metanalisi confermano che i sartani nella terapia dello scompenso hanno dimostrato un'efficacia simile agli ACE-inibitori. Sono quindi da utilizzare nei pazienti scompensati che non tollerano gli ACE-inibitori per alcuni effetti collaterali più frequenti (es. tosse secca) o che presentano controindicazioni agli ACE-inibitori (o anche ai beta-bloccanti a bassa dose); un vantaggio (anche in termini di riduzione della mortalità) derivante dall'associazione tra ACE-inibitore e inibitore dei recettori dell'angiotensina II è stato evidenziato nello studio CHARM [9] in particolare nel CHARM-added, anche se precedenti studi [4 - Val-heft] erano arrivati a risultati diversi. Occorre considerare che gli studi nello scompenso cardiaco si diversificano in parte nel disegno complessivo [10 - Valiant], nella scelta dei dosaggi da utilizzare, nel tipo di popolazione arruolata; pertanto alcune delle conclusioni cui pervengono necessitano di ulteriori conferme e non sono di per sé sufficienti per definire una superiorità di un inibitore dei recettori dell'angiotensina II rispetto agli altri. Al momento non si dispone di studi che confrontano direttamente gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II tra loro nella terapia dello scompenso; tuttavia i principi attivi che presentano evidenze in termini di efficacia simile agli ACE-inibitori, con profilo di tollerabilità favorevole sono **candesartan, valsartan e losartan**.

Nefropatia diabetica

L'impiego degli inibitori dei recettori dell'angiotensina II nella nefropatia diabetica rappresenta una parte molto piccola nell'ambito dell'utilizzo complessivo di questi farmaci. I principi attivi che presentano studi in tale patologia sono il losartan e l'irbesartan, ma solo quest'ultimo ha l'indicazione registrata. Per entrambi i farmaci è stata evidenziata un'attività protettiva specifica della funzionalità renale in pazienti con ipertensione arteriosa (in terapia antipertensiva) e diabete di tipo 2. Il losartan è stato valutato nello studio RENAAL [19], in cui 1.513 pazienti con diabete di tipo 2, proteinuria e insufficienza renale di grado lieve sono stati randomizzati a losartan 50-100 mg al giorno o placebo. La maggior parte dei pazienti ipertesi studiati ha continuato a ricevere farmaci antipertensivi allo scopo di mantenere il target pressorio al di sotto dei valori di pressione arteriosa 140/90 mmHg. Dopo una media di 3,4 anni, l'esito clinico principale (raddoppio della creatinina sierica, malattia renale di stadio finale o morte) era significativamente ridotto nel gruppo trattato con losartan (43,5% vs 47,1%; $P=0,02$). Lo studio IDNT [20], ha valutato l'effetto di irbesartan 75-300mg/die vs amlodipina 2,5-10mg/die (oltre ad altri antipertensivi aggiunti) o vs placebo in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria e insufficienza renale di grado lieve. Dopo una media di 2,6 anni, l'end-point principale combinato (raddoppio della creatinina sierica, evoluzione della malattia renale verso lo stadio finale e morte) era significativamente ridotto nel gruppo trattato con irbesartan rispetto al gruppo trattato con amlodipina (32,6% vs 41,1%, $P=0,006$) e al gruppo placebo (32,6% vs 39,0%, $P=0,02$). L'irbesartan è stato testato al dosaggio di 150 e 300 mg/die verso placebo [21], anche in pazienti con diabete di tipo II, con microalbuminuria ma valori di creatinina nella norma (<1,5 per gli uomini e <1,1 nelle donne); al dosaggio di 300 mg/die l'irbesartan ha dimostrato di rallentare la progressione verso la nefropatia diabetica, mentre il gruppo trattato con la dose di 150mg/die non ha evidenziato differenze statisticamente significative rispetto al placebo. Nei 2 studi con irbesartan era previsto il raggiungimento di valori pressori di 135/85 mmHg. Pertanto l'irbesartan al momento è l'unico tra gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II che dispone di dati di efficacia nella nefropatia diabetica sia in pazienti diabetici ipertesi con danno renale già evidenziato, sia in pazienti diabetici ipertesi con valori di creatinina nella norma.

VALUTAZIONE COMPARATA DI SICUREZZA, INTERAZIONI E CONTROINDICAZIONI						
	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan
Forma farmaceutica	Cpr rivestite	Cpr rivestite	Cps rigide	Compresse	Compresse	Compresse
Sicurezza	<p>Dal punto di vista della sicurezza, tra gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II non si evidenziano differenze clinicamente rilevanti, sia per quanto riguarda gli effetti indesiderati gravi e rari sia per gli effetti indesiderati più frequenti. Tra gli eventi avversi gravi-rari sono segnalati in particolare epatotossicità, reazioni anafilattiche (edema angioneurotico, rash...), sintomi neuropsichiatrici e peggioramento della funzionalità renale. In generale, comunque, il trattamento con gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II è ben tollerato e l'incidenza complessiva di effetti indesiderati risulta sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo e non correlata alla dose, al sesso, all'età e alla razza. Per tutti i principi attivi del gruppo la tipologia di eventi avversi segnalati con un'incidenza \geq dell'1% risulta simile e comprende: cefalea, capogiri, disturbi gastrointestinali, affaticamento, mialgia, infezioni del tratto respiratorio (faringite, sinusite, tosse...), palpitazioni, tachicardia.</p>					
Interazioni clinicamente rilevanti	<p>Dagli studi di farmacocinetica non sono emerse interazioni clinicamente rilevanti tra gli inibitori del recettore dell'angiotensina II e i principali farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico del citocromo P450. Occorre tuttavia rilevare che per losartan e irbesartan, che sono principalmente metabolizzati dal CYP2C9 (e in misura minore dal CYP3A4), sono segnalate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - per losartan, riduzione dell'effetto ipotensivo in seguito a co-somministrazione di indometacina, fenobarbitale e rifampicina; - per telmisartan, aumento del 20% della concentrazione di digossina, riduzione della concentrazione di warfarin (che tuttavia non ha comportato variazioni dell'INR) e più rapida eliminazione della simvastatina. <p>Per tutti i principi attivi del gruppo l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possano aumentare i livelli di potassio sierico (es.eparina) può indurre iperkaliemia. La contemporanea somministrazione di litio e di inibitori del recettore dell'angiotensina II può portare ad un aumento delle concentrazioni sieriche di litio (anche se reversibili) e ad un conseguente aumento della sua tossicità.</p>					
Controindicazioni e precauzioni d'uso	<p>Le principali controindicazioni riportate per tutti gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II consistono nella ipersensibilità nota ai componenti della formulazione e nelle condizioni di gravidanza ed allattamento. I principi attivi eprosartan, telmisartan, candesartan, valsartan riportano in scheda tecnica la specifica controindicazione d'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave e/o colestasi; per l'irbesartan non ci sono dati clinici di impiego in questa popolazione di pazienti e per losartan sono comunque raccomandate riduzioni di dosaggio anche in caso di insufficienza epatica lieve/moderata. Sono previste precauzioni d'uso per tutti gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II per quanto riguarda l'impiego nei pazienti con insufficienza renale; in particolare il valsartan risulta, da scheda tecnica, controindicato in caso di insufficienza renale grave (Ccr < 10 ml/min) e in caso di pazienti sottoposti a dialisi; analoga controindicazione è riportata per il telmisartan per pazienti con Ccr < 30 ml/min.</p>					

VALUTAZIONE COMPARATA DELLA FARMACOCINETICA					
Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan
Biodisponibilità: circa 33%	Biodisponibilità: circa 13%	Biodisponibilità: circa 23%	Biodisponibilità: circa 60 - 80%	Biodisponibilità: circa 14 %	Biodisponibilità: circa 42 - 58%
Cibo: nessun effetto su AUC / Cmax	Cibo: riduzione di circa il 25% della Cmax e dell'AUC	Cibo: riduzione della Cmax di circa il 50% e dell'AUC del 40%	Cibo: non influenza la biodisponibilità	Cibo: non influenza la biodisponibilità	Cibo: riduzione della AUC dal 6% al 20% in base al dosaggio
Metabolismo: epatico di 1° passaggio con formazione di un metabolita attivo (14% della quota di farmaco) e altri inattivi, tramite il citocromo P450 2C9 e gli isoenzimi 3A4	Metabolismo: epatico per una ridotta quota di farmaco, mediante coniugazione a glucuronide	Metabolismo: epatico per circa il 20% della quota di farmaco (con probabile coinvolgimento di isoenzimi del citocromo P450)	Metabolismo: epatico per una quota di farmaco < 20%, mediante ossidazione con isoenzimi del citocromo P450 (in particolare 2C9)	Metabolismo: epatico per una ridotta quota di farmaco con formazione di un metabolita inattivo	Metabolismo: epatico mediante coniugazione a glucuronide, metabolita inattivo (circa 11% della quota di farmaco)
Emivita: circa 2 h (6-9 h per il metabolita attivo)	Emivita: circa 5-9 h	Emivita: circa 6 h	Emivita: circa 11-15 h	Emivita: circa 9 h	Emivita: circa 24 h
Legame proteico: ≥ 99%	Legame proteico: 98%	Legame proteico: 94-97 %	Legame proteico: 96%	Legame proteico: > 99%	Legame proteico: > 99,5%
Eliminazione: per via biliare (60%) e per via urinaria (35%). Né losartan né il suo metabolita attivo vengono rimossi con emodialisi.	Eliminazione: principalmente per via biliare (90%); il 7% per via urinaria.	Eliminazione: principalmente per via biliare (83%); il 13% per via urinaria.	Eliminazione: principalmente per via biliare (80%); il 20% per via urinaria.	Eliminazione: per via biliare (67%) e per via urinaria (33%).	Eliminazione: quasi completamente per via biliare (97%).

Valutazioni conclusive

Il gruppo di lavoro, in base alle valutazioni sopraesposte, concorda nel ritenere clinicamente equivalenti i principi attivi candesartan, valsartan e losartan

- in quanto dispongono di studi metodologicamente corretti e di dimensioni adeguate a sostegno della loro efficacia (end-point clinici e non solo parametri surrogati) per le due principali indicazioni (ipertensione e scompenso cardiaco)
- non si dispone di dati di confronto diretto che abbiano evidenziato la superiorità dell'uno rispetto all'altro su end-point clinicamente rilevanti.

Si concorda inoltre che, per le esigenze cliniche delle varie realtà ospedaliere, sarà sufficiente l'aggiudicazione di uno dei tre principi attivi equivalenti. Pertanto si propone la formulazione di un **lotto di gara in equivalenza** comprendente **losartan, valsartan e candesartan** ai seguenti dosaggi :

losartan 100 mg (2 cpr da 50mg) vs valsartan 160 mg (1 cpr da 160mg) vs. candesartan 16 mg (1 cpr da 16 mg)

La quantità di farmaco in gara dovrà corrispondere all'**80%** del fabbisogno previsto, in quanto la restante quota del 20% dovrà essere riservata all'acquisto in privata (da disporre comunque a livello centralizzato) di altri inibitori dei recettori dell'angiotensina II per l'indicazione (nefropatia diabetica), non inclusa nel lotto in equivalenza, e per impieghi in casistiche particolari di pazienti (es. trattamento scompenso nel post-IMA...).

La Bibliografia completa è consultabile sul sito www.informazionisuifarmaci.it