



## *Ministero della Sanità*

Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza  
Viale Civiltà Romana  
00144 - ROMA - ITALIA

*A tutti i Medici e Farmacisti*

### **SARTANI: Fascia A senza nota**

Caro dottore,

la costanza con cui emergono in letteratura dati nuovi sui farmaci di recente commercializzazione induce la CUF ad adottare un programma di revisione regolare e periodica delle proprie decisioni e delle note che regolano l'impiego di alcuni farmaci. In questo contesto è stato riesaminato il problema degli antagonisti dell'angiotensina II o sartani, sul quale – date le polemiche a suo tempo suscitate – sembra opportuno fornire ai Medici ed ai Farmacisti il presente resoconto.

Com'è noto i sartani (losartan, valsartan, irbesartan e candesartan) sono anti-ipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina, con un meccanismo diverso dagli ACE-inibitori: questi ultimi infatti riducono i livelli plasmatici e tissutali di angiotensina II, mentre i sartani ne antagonizzano l'azione sui recettori AT1.

La nota 73 limitava l'uso dei sartani ai soggetti che durante il trattamento con ACE-inibitori avessero sviluppato tosse – un effetto indesiderato non raro, fastidioso, ma certo non pericoloso e rapidamente reversibile alla sospensione del trattamento – o che avessero avuto angioedema, reazione avversa più grave ma assolutamente eccezionale.

La nota rifletteva l'atteggiamento tendenzialmente prudente delle autorità regolatorie nei confronti dei farmaci nuovi, specie se appartenenti a nuove classi

terapeutiche, proprio perché il loro profilo di efficacia e tossicità non può essere ancora ben definito. Infatti, come generalmente avviene per i nuovi farmaci, gli studi clinici precedenti la commercializzazione dei sartani erano di dimensioni e durata insufficienti a far emergere reazioni avverse rare, o a identificare sottogruppi di pazienti a rischio, e anche a definirne l'efficacia a lungo termine. La nota privilegiava pertanto gli ACE-inibitori, farmaci su cui è disponibile una grandissima quantità di dati che ne dimostrano l'efficacia a lungo termine su traguardi terapeutici "robusti" e la ragionevole sicurezza, se si escludono la tosse e l'angioedema, effetti già citati; riservava i sartani – commercializzati oltre 15 anni dopo gli ACE-inibitori, e pertanto assai meno noti nelle loro caratteristiche di efficacia e tossicità – ai soggetti che avevano avuto tosse o angioedema da ACE-inibitori. In questa scelta la nota rifletteva le conoscenze al momento disponibili e l'orientamento prevalente nella letteratura medica mondiale, e corrispondeva esattamente alle indicazioni dei due riferimenti ufficiali più autorevoli – il British National Formulary e l'American Hospital Drug Information.

Nei 20 mesi trascorsi dalla pubblicazione della nota la progressiva conoscenza del profilo dei sartani ha modificato il quadro di riferimento. Mentre infatti rimane ancora in fase di approfondimento e nettamente meno completa di quella disponibile per gli ACE-inibitori la conoscenza del loro reale ruolo su traguardi terapeutici "robusti", sono emersi e sono stati pubblicati dati che ne hanno messo in evidenza gli effetti avversi.

Infatti, dopo la pubblicazione di due casi isolati di angioedema (1,2) sono state pubblicate alcune casistiche della stessa reazione (3,4). Altre segnalazioni provengono da organi ufficiali di farmacovigilanza: 13 casi di angioedema da losartan sono stati descritti dalla Netherlands Pharmacovigilance Foundation (5) (3 di questi pazienti avevano avuto angioedema da ACE-inibitori); 24 casi di angioedema da losartan o irbesartan (i soli sartani commercializzati in Australia) sono stati riportati dall'Australian Adverse Drug Bulletin (6), giornale ufficiale dell'Adverse Drug Reactions Advisory Committee, ADRAC. Per quanto riguarda la tosse, una revisione recente di 10 studi comparativi fra ACE-inibitori e sartani riportava che la tosse era sempre meno frequente con i sartani (7). Con questi

ultimi comunque l'evenienza di tosse non è esclusa; la sua incidenza risulta da 1,5 fino 5 volte inferiore rispetto a quella registrata con ACE-inibitori (8). L'ADRAC australiano segnala –oltre ai 24 casi di angioedema e a 37 casi di tosse– anche 14 casi di epatotossicità, di cui 7 con epatite e ittero; segnalazione che era stata preceduta dalla pubblicazione di casi singoli di epatotossicità da sartani, anche fatali (9, 10). Su queste basi, la FDA ha inserito un richiamo relativo alla possibile epatotossicità nel foglietto illustrativo di un nuovo sartano (11).

I dati attualmente disponibili lasciano ancora non del tutto definito, per i sartani, il beneficio terapeutico a lungo termine su traguardi "robusti", ma espandono le conoscenze sui loro effetti indesiderati, che in parte (tosse e angioedema) sono simili a quelli da ACE-inibitori. La CUF ha ritenuto pertanto inattuale il contenuto della nota 73. Particolarmente critico sarebbe il passaggio ai sartani di pazienti che abbiano presentato angioedema da ACE-inibitori, con il rischio del ripetersi di un evento potenzialmente fatale.

Il Medico deve quindi considerare i sartani come una delle risorse terapeutiche utilizzabili nell'ipertensione, valutandone il profilo di efficacia e sicurezza in confronto a quello degli altri anti-ipertensivi, e tenendo presenti i limiti delle conoscenze attuali sulla loro efficacia a lungo termine e i dati via via emersi sulle loro reazioni avverse.

### **La Commissione Unica del Farmaco**

Roma, 22 settembre 1999

### **Riferimenti bibliografici**

1. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan [letter]. *N Engl J Med* 1995; 333:1572.
2. Boxer M. Accupril- and Cozaar-induced angioedema in the same patient [letter]. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:471.
3. Sharma PK, Yium JJ. Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonist losartan. *South Med J* 1997; 90:552-3.
4. Frye CB, Pettigrew TJ. Angioedema and photosensitive rash induced by valsartan. *Pharmacotherapy* 1998; 18:866-8.
5. Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998; 158:2063-5.
6. ADRAC. Angiotensin II receptor antagonists - new drugs ... with some old problems ... and some new problems. *Aust Adv Drug React Bull* 1999; 18:2.
7. Pylypchuk GB. ACE inhibitor- versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacotherapy* 1998;32:1060-6.
8. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:111-4
9. Nygaard B, Strandgaard Marked hepatotoxicity associated with losartan treatment *Blood Press* 5, 190-1, 1996.
10. Bosch X Losartan-induced hepatotoxicity. *JAMA*. 1997 Nov 19; 278(19):1572.
11. Reactions, 16.01; 21.02, 2604, Adis International Ltd. 1998