

Position paper

Terapia topica in ambito dermatologico

Francesco Rossi * - Pier Luigi Canonico

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Francesco Rossi

Ordinario di Farmacologia

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"

Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)

Via L. De Crecchio, 7 - 80138 Napoli

Tel. +39 81 5667603; fax. +39 81 5667503

e-mail: francesco.rossi@unina2.it

Prof. Pier Luigi Canonico

Ordinario di Farmacologia

Dipartimento di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche

Università del Piemonte Orientale

Via Bovio, 6 - 28100 Novara

Tel. +39 0321 375805/701; fax. +39 0321 375821

e-mail: canonico@pharm.unipmn.it

* con la collaborazione di Liberata Sportiello

Indice

1. Terapia topica in ambito dermatologico	pag. 3
1.1. Cute	pag. 3
1.2. Assorbimento percutaneo	pag. 5
2. Farmaci ad uso topico in ambito dermatologico	pag. 7
2.1. Scelta della formulazione topica	pag. 7
2.2. Scelta del tipo di farmaco	pag. 9
2.2.1. Corticosteroidi	pag. 9
2.2.2. Retinoidi	pag. 10
2.2.3. Analoghi della vitamina D	pag. 11
2.2.4. Antistaminici	pag. 12
2.2.5. Antimicrobici	pag. 12
2.2.6. Antivirali	pag. 13
2.2.7. Inibitori della calcineurina	pag. 14
2.2.8. Cheratolitici	pag. 14
2.2.9. Chemioterapici	pag. 15
2.2.10. Associazione di farmaci topici	Pag. 15
3. Farmaci equivalenti nella terapia topica	pag. 18
3.1. Farmaci equivalenti: criticità non risolte	pag. 18
3.2. Farmaci equivalenti nella terapia topica in ambito dermatologico	pag. 21
3.3. L'importanza della formulazione topica ai fini dell'equivalenza terapeutica	pag. 25
4. Conclusioni	pag. 27
5. Bibliografia	pag. 29
6. Tabelle	pag. 37

1. Terapia topica in ambito dermatologico

Numerosi farmaci sono concepiti per svolgere la loro azione terapeutica localmente, ovvero direttamente nel sito di somministrazione. In ambito dermatologico, i trattamenti topici sono utilizzati per curare direttamente patologie cutanee **(1)**. Tuttavia, un farmaco somministrato per via cutanea può sia restare in situ manifestando esclusivamente effetti topici sia passare nella circolazione sistemica, mediante il microcircolo cutaneo **(2)**. A livello epidermico, può anche essere metabolizzato dai sistemi enzimatici inter ed intracellulari.

Un impiego efficace e sicuro degli agenti topici richiede, pertanto, la conoscenza delle variabili fisiche e fisiologiche coinvolte nei meccanismi di interazione tra cute e farmaco, che ne influenzano l'assorbimento **(1)**.

1.1. Cute

La cute ha il compito principale di proteggere l'organismo da stimoli meccanici e chimici, ma svolge anche la funzione di barriera per impedire la perdita di liquidi e soluti **(3)**. La cute svolge diverse funzioni: secretoria (es. sebacea e sudorale), endocrina e sensoriale. Altre funzioni sono la melanogenesi per la protezione contro le radiazioni ultraviolette e la termoregolazione. Essa svolge, inoltre, un ruolo fondamentale nella sintesi della vitamina D (vitamina D3 inattiva, che è convertita poi, mediante meccanismi enzimatici epatici e renali, nel metabolita attivo, il calcitriolo). Infine, la funzione immunitaria della cute si manifesta in caso di reazioni contro antigeni esterni, microrganismi e cellule tumorali, grazie principalmente all'azione delle cellule di Langherans (cellule dendritiche presentanti l'antigene) **(4)**.

La cute è costituita principalmente da tre strati, quali l'epidermide (tessuto epiteliale), il derma (tessuto connettivale) e l'ipoderma (tessuto adiposo o sottocutaneo).

L'*epidermide* è un tessuto epiteliale formato da vari strati (corneo, lucido, granuloso, spinoso e basale), che presentano un differente stato di cheratinizzazione, passando dal cheratinocita cilindrico basale dello strato più profondo al corneocita appiattito dello strato più esterno **(4)**.

La principale barriera per l'assorbimento percutaneo dei farmaci ad uso topico è rappresentata dallo *strato corneo*, quello più esterno. Nello strato corneo le cellule fortemente appiattite perché prive di nucleo, chiamate corneociti, si disidratano fino a desquamare per poi essere eliminate. Lo spessore dello strato corneo varia nelle diverse aree del corpo ed è massimo a livello palmo-plantare, medio in tutto il corpo e minimo a livello scrotale. Lo spessore dello strato corneo è un elemento fondamentale ai fini dell'assorbimento dei farmaci **(1)**. E' a livello dello *strato* sottostante, detto *granuloso*, che le cellule epidermiche cominciano ad appiattirsi e a sintetizzare una proteina, la filaggrina, la quale partecipa ai fenomeni di polimerizzazione della cheratina, una proteina fibrosa prodotta dalle cellule non ancora appiattite dello *strato spinoso* sottostante. Lo *strato basale o germinativo* è formato da cellule, dette cheratinociti, poste a contatto col derma papillare e con le cellule di Merkel associate a terminazioni nervose non mielinizzate.

Il *derma* è un tessuto connettivale che rappresenta il sostegno meccanico dell'*epidermide* **(4)**. Il derma è attraversato da vasi sanguigni, linfatici e nervi e provvede, pertanto, al nutrimento dell'*epidermide* soprastante. Il derma è suddiviso in derma papillare (in connessione con l'*epidermide*) e derma reticolare (che si estende fino al sottocutaneo). La popolazione cellulare dermica comprende cellule di provenienza ematica e cellule residenti (fibroblasti, cellule dendritiche, macrofagi e mastociti). L'*ipoderma* (tessuto adiposo o sottocutaneo), interposto tra il derma e la fascia muscolare scheletrica, è costituito da adipociti, funge da isolante termico e protegge l'organismo dagli agenti meccanici **(4)**.

1.2. Assorbimento percutaneo

L'assorbimento percutaneo si verifica quando una sostanza applicata topicamente diffonde attraverso il circolo ematico. Non tutte le sostanze applicate topicamente sono assorbite, ma possono arrestarsi sulla superficie cutanea o penetrare la cute solo in parte. Il processo d'assorbimento percutaneo può avvenire mediante 6 differenti fasi **(2)**. Con l'*adsorbimento*, un farmaco aderisce, mediante forze fisiche, alla superficie cutanea; la *cessione* consiste nel rilascio del farmaco da parte del veicolo nello strato corneo; mediante la fase della *penetrazione* la sostanza attraversa lo strato corneo, mentre con la *permeazione*, attraversa gli strati vitali dell'epidermide. Si ha, poi, la *diffusione* della sostanza, attraverso la giunzione dermo-epidermica, per raggiungere il derma e, infine, la *distribuzione*, in cui la sostanza viene trasferita, mediante i vasi sanguigni e linfatici della cute, al compartimento sistemico.

La principale barriera che si oppone all'assorbimento percutaneo di una sostanza è rappresentata dallo *strato corneo*, poiché i cheratinociti di tale strato sono elementi anucleati e metabolicamente inattivi. Sono, inoltre, ripieni di materiale lipidico e proteico e, quindi, relativamente poveri d'acqua. I lipidi partecipano, inoltre, attivamente alla formazione della barriera cornea, impedendo la penetrazione di sostanze esogene **(2)**.

Il passaggio di una formulazione topica attraverso la cute può avvenire attraverso gli annessi ghiandolari, l'apparato pilosebaceo e le ghiandole sudoripare eccrine (via annessiale) o attraverso un percorso intercellulare e/o transcellulare (via transepidermica) **(5)**. Le ghiandole sudoripare eccrine e l'apparato pilosebaceo hanno un'importanza minima per l'assorbimento, poiché ricoprono meno dello 0,1% della superficie corporea **(6)**.

Nella penetrazione transepidermica il superamento della barriera cornea può avvenire attraverso gli spazi tra le cellule epidermiche (via intercellulare) o attraverso il cheratinocita stesso (via intracellulare). Il vantaggio della via intercellulare rispetto a quella intracellulare consiste nella

scarsa o nulla metabolizzazione del farmaco, poiché la maggior parte degli enzimi è localizzata all'interno della cellula. Tuttavia, la via intercellulare, che riveste un ruolo secondario, rappresenta la via di penetrazione preferenziale per i composti polari ad alto peso molecolare ($PM > 2000$ Da). La maggior parte delle sostanze esogene predilige la via intracellulare, mediante un processo di diffusione passiva. Studiando le condizioni che favoriscono il passaggio transcellulare, si è visto che un basso peso molecolare ($PM < 2000$ Da) ed una sufficiente solubilità nei lipidi e nell'acqua garantiscono l'assorbimento delle sostanze applicate sulla cute attraverso questo meccanismo **(7)**. Sono diversi i fattori che influenzano l'assorbimento percutaneo dei farmaci. Alcuni di essi sono correlati al paziente e alle sue caratteristiche, altri al farmaco. Fattori, come *sex* e *razza*, non comportano grandi differenze nell'assorbimento percutaneo, mentre *l'età* è un fattore influente **(8-10)**. Il bambino ha un'aumentata capacità d'assorbimento poiché lo strato corneo è molto più sottile e idratato rispetto all'adulto, mentre nell'anziano si hanno un *turnover* dello strato corneo ridotto e uno spessore maggiore con minore capacità di assorbimento **(9)**. Come già detto, a seconda della *sede anatomica* si ha un diverso spessore e, quindi, una differente permeabilità **(8)**. Inoltre, *l'integrità della cute* costituisce un fattore fondamentale per l'effetto barriera alla penetrazione. In caso di lesioni cutanee una sostanza può rapidamente diffondere nello strato corneo e, una volta nel derma, raggiungere la circolazione sistemica. I processi patologici possono compromettere la barriera cutanea alterando sia la composizione di proteine e lipidi (ad es. ittiosi, dermatite atopica e dermatite da contatto) **(11)** sia il processo di proliferazione dei corneociti (ad es. psoriasi) **(12)**. Anche lo *stato d'idratazione della cute* **(13)** riveste molta importanza poiché una maggiore idratazione cutanea corrisponde ad un aumento del coefficiente di diffusione e d'attività dell'agente penetrante. Le condizioni d'assorbimento di un preparato per uso topico migliorano, quando la *temperatura* cutanea aumenta, poiché aumenta la viscosità del sebo. L'occlusione della superficie epidermica con un film plastico o con un unguento grasso, impedendo l'evaporazione

dell'acqua, incrementa il contenuto acquoso dello strato corneo, con conseguente aumento della velocità d'assorbimento **(14)**. Il *veicolo* (base o carrier) usato in una preparazione topica deve essere scelto con cura, onde evitare alterazione dell'efficacia del principio attivo. Un veicolo è definito dal tipo di preparazione (crema, unguento, gel, ecc.) e dagli eccipienti (acqua, paraffina, glicole propilenico, ecc.). Il veicolo può avere influenza sulle caratteristiche dello strato corneo, come la sua idratazione, e sul coefficiente di ripartizione/diffusione della sostanza, potenziandone l'assorbimento percutaneo **(15)**. Anche la *frequenza di applicazione* di un farmaco a livello topico influisce sull'efficacia del preparato. Per alcuni farmaci lo strato corneo rappresenta un serbatoio, mediante il quale il farmaco stesso penetra negli strati sottostanti gradualmente per un periodo prolungato. L'applicazione a intermittenza di un farmaco ad uso topico può essere vantaggiosa per prevenire, in taluni casi, il fenomeno di tachifilassi (es. glucocorticoidi).

2. Farmaci ad uso topico in ambito dermatologico

Gli approcci terapeutici per via topica nell'ambito delle varie patologie dermatologiche sono diversi e possono essere utilizzati da soli o come integrazione di una terapia sistemica.

2.1. Scelta della formulazione topica

Nella scelta di un farmaco topico è necessario considerare la formulazione dermatologica più opportuna (es. crema, unguento, soluzione, ecc.).

Le preparazioni topiche sono spesso creme e emulsioni semisolidi in olio o in acqua. Sono facilmente applicabili e rapidamente assorbite dalla cute con una leggera frizione. Gli unguenti sono preparati oleosi, che contengono quantità minime di acqua, con una consistenza gelatinosa.

Gli unguenti, usati per lo più come lubrificanti, sono impiegati per il trattamento di dermatiti

crostose, lichenificate, squamose. Le lozioni sono emulsioni di facile applicazione, impiegate specialmente a livello del cuoio capelluto. Le basi più comunemente impiegate sono l'alcol etilico, il glicole propilenico, il glicole polietilenico e l'acqua. Il bendaggio occlusivo viene usato nella psoriasi, nella dermatite atopica e nel lupus eritematoso. Il bendaggio aumenta l'assorbimento e, quindi, l'efficacia del farmaco topico. Un farmaco topico idratante è in grado di far aumentare il contenuto idrico dello strato corneo **(16)**. Gli idratanti possono agire mediante un'azione igroscopica (capacità di assorbire e trattenere l'acqua) (es. glicerina) o favorendo il legame con l'acqua per interazione chimica (es. urea e alfa-idrossi-acidi) **(16)**. L'urea agisce sulla struttura secondaria delle cheratine, esponendo così le proteine all'interazione con l'acqua. Gli alfa-idrossi-acidi agiscono rompendo i legami idrogeno delle cheratine. Tuttavia, l'azione idratante sia dell'urea che degli alfa-idrossi-acidi avviene ad una concentrazione critica (in genere intorno al 10%), al di sotto della quale non svolgono alcuna attività. Ad una concentrazione maggiore, invece, svolgono un'azione di tipo cheratolitico con possibile insorgenza d'eritema o di un effetto puntorio **(16)**. L'applicazione topica di agenti antiossidanti può neutralizzare, in parte, i radicali liberi e, conseguentemente, diminuire o prevenire i segni dell'invecchiamento. Esistono, attualmente, in commercio diversi antiossidanti topici che permettono di prevenire l'invecchiamento ed i danni cutanei indotti dagli UV, di trattare le rughe e l'eritema dovuto ad infiammazione **(17-19)**.

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha identificato 8 differenti formulazioni topiche: soluzioni, sospensioni, lozioni, paste, gel, unguenti, creme ed "altro" (es. aerosol, polveri, patch, ecc.). Le nuove formulazioni, che ricadono sotto la voce "altro", come spray, schiuma e gel, stanno diventando di utilizzo sempre più comune. Infatti, esse presentano il vantaggio di avere una maggiore accettabilità da parte del paziente con minori eventi indesiderati senza compromissione dell'efficacia. La scelta della formulazione è molto importante al fine di migliorare l'aderenza al trattamento da parte del paziente e di raggiungere un buon esito in patologie, come la psoriasi, la

dermatite atopica e l'acne. Sono disponibili diverse formulazioni nuove volte a migliorare l'aderenza alla terapia. Gel contenenti microsfere di retinoidi e benzoilperossido possono migliorare la stabilità e la tollerabilità del farmaco.

2.2. Scelta del tipo di farmaco

In linea generale, i farmaci per uso topico utilizzati per patologie cutanee sono rappresentati principalmente da glucocorticoidi, retinoidi, analoghi della vitamina D, antistaminici, antimicrobici (antibiotici e antimicotici), antivirali e inibitori della calcineurina, nonché associazioni di farmaci.

2.2.1. Corticosteroidi

I corticosteroidi topici rappresentano, da più di 50 anni, la pietra miliare nella terapia dermatologica **(21)**. Nello specifico, i glucocorticoidi sono scelti in base alla loro potenza, alla sede interessata e alla gravità della malattia. Secondo un ordine decrescente di potenza, è possibile classificare i glucocorticoidi in 7 classi differenti **(tabella 1)**. I glucocorticoidi più potenti presentano come struttura di base un idrocortisone fluorurato. Le molecole ad alta potenza sono per lo più utilizzate per il trattamento di lesioni croniche o ipercheratosiche della zona palmo-plantare, mentre le molecole a bassa e media potenza sono generalmente utilizzate per il trattamento acuto di lesioni cutanee infiammatorie del viso e di aree intertriginose. Spesso si utilizza uno steroide più potente, per poi passare a un altro a potenza inferiore. La maggior parte dei preparati è applicata una o due volte al giorno. Una maggiore frequenza di applicazione può essere necessaria per le zone palmo-plantari, perché il prodotto è facilmente rimosso durante le normali attività, e la penetrazione è scarsa a causa di uno strato corneo di maggiore spessore. Applicazioni settimanali possono essere efficaci nel trattamento di diverse condizioni croniche. Le molecole a bassa potenza sono preferibilmente utilizzate nei bambini e negli anziani a causa dei potenziali rischi

correlati rispettivamente all'aumento del rapporto superficie corporea/peso corporeo e all'aumento della fragilità cutanea. La potenza e l'efficacia di un glucocorticoide ad uso topico sono spesso misurate sulla base di test di vasocostrizione, test della scomparsa dell'eritema indotto da raggi ultravioletti, modello di infiammazione indotto dal lipopolisaccaride di *Salmonella*, test dell'atrofia e test su cute psoriasica **(20)**. I glucocorticoidi sono utilizzati per le loro proprietà antinfiammatorie e immunosoppressive e trovano impiego in molte patologie cutanee, tra cui psoriasi, acne e dermatite atopica.

Gli eventi avversi cutanei si manifestano regolarmente dopo trattamento prolungato con glucocorticoidi e dipendono dalla natura chimica del farmaco, dal veicolo e dalla sede di applicazione. Gli eventi avversi più frequenti sono atrofia, strie, teleangectasie, rosacea, dermatite periorale, tachifilassi, acne e porpora. Quelli che insorgono con minore frequenza includono ipertricosi, alterazioni della pigmentazione, ritardata guarigione delle ferite ed esacerbazione di infezioni cutanee. Di particolare interesse è la percentuale di sensibilizzazione ai corticosteroidi, che è notevolmente superiore a quella generalmente attesa. Reazioni sistemiche, come iperglicemia, glaucoma e insufficienza surrenalica, sono state segnalate anche in seguito ad applicazione topica **(20-22)**.

2.2.2. Retinoidi

I retinoidi (acido retinoico) sono derivati della Vitamina A (retinolo) e sono coinvolti in numerosi processi, come la visione, la regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare, la crescita ossea, la difesa immunitaria e la soppressione tumorale. I retinoidi svolgono le loro azioni interagendo con specifici recettori, che rientrano nella famiglia dei recettori steroidei, quali il *recettore per l'acido retinoico* (RAR) e il *recettore per il retinoide* (RXR), che a loro volta legano elementi responsivi all'acido retinoico (*retinoic acid-responsive elements*, RARE) con attivazione

della trascrizione di specifici geni. In particolare l'attivazione dei recettori RAR è coinvolta nella differenziazione cellulare, mentre quella dei RXR nei processi di apoptosi. La necessità di introdurre una seconda (acitetrina, metoxalene) e poi una terza generazione (tazarotene, bexarotene, adapalene) di retinoidi è in funzione degli eventi avversi (eritema, desquamazione, bruciore, sensazione puntoria, fotosensibilità) correlati alla prima generazione (retinolo, tretinoina, isotretinoina, alitretinoina). Gli agonisti dei recettori RAR (tretinoina, adapalene, tazarotene) sono indicati per il trattamento dell'acne, psoriasi e foto invecchiamento, mentre gli agonisti dei recettori RXR (bexarotene, alitretinoina) per il trattamento delle micosi fungoide e del sarcoma di Kaposi.

Un recente studio di Wollina e coll. ha dimostrato che il tazarotene, indicato nella psoriasi, alla concentrazione dello 0.1% determina un miglioramento significativo dopo 1 settimana, rispetto alle altre formulazione allo 0.05% con un miglioramento dopo 4 settimane **(23)**. Uno studio comparativo tra tazarotene e calcipotriolo ha, inoltre, dimostrato che il calcipotriolo ha un'efficacia superiore al tazarotene dopo le prime 8 settimane, ma tale efficacia si eguaglia dopo 12 settimane di trattamento **(24)**. Gli eventi avversi correlati al tazarotene sono irritazione cutanea, efficacia limitata, prurito, bruciore, secchezza, eritema **(25,26)**.

2.2.3. Analoghi della vitamina D

La cute svolge una funzione fondamentale nella sintesi della vitamina D₃, che è convertita poi nel metabolita attivo, il calcitriolo. La vitamina D inibisce la proliferazione e la differenziazione dei cheratinociti, incrementa i livelli dell'interleuchina (IL)-10 e riduce quelli dell'IL-8, suggerendo un ruolo nel trattamento di patologie cutanee ipercheratosiche, come la psoriasi. La precipitazione dell'ipercalcemia è il principale rischio correlato all'uso della vitamina D; ciò ha indotto allo sviluppo di analoghi della vitamina D con minori effetti sull'omeostasi del calcio. Il calcipotriolo è

un analogo sintetico, disponibile ad uso topico, che agisce sul *recettore della vitamina D (VDR)*, membro della famiglia dei recettori nucleari per gli ormoni tiroidei, corticosteroidi e acido retinoico. Esso presenta uguale affinità per i recettori VDR rispetto alla vitamina D, ma è 100 volte meno attivo sul metabolismo sistemico del calcio, dovuto alla sua rapida inattivazione locale. La probabilità di eventi avversi (irritazione perilesionale e lieve fotosensibilità) si riduce diminuendo la frequenza di applicazione o associando l'analogo della vitamina D con corticosteroidi topici.

2.2.4. Antistaminici

L'istamina ha un ruolo chiave nella modulazione del prurito. Essa è presente in varie cellule, come basofili, mastociti, che esprimono recettori H₁, H₂ e H₄, ma non H₃. I recettori H₁ e H₂ sono coinvolti nella formazione di pomfi e eritema, mentre solo i recettori H₁ nel prurito. Tuttavia, gli antistaminici sono impiegati solo in caso di necessità poiché possono indurre sensibilizzazione e sono meno efficaci dei corticosteroidi topici. Sono disponibili preparazioni topiche a base di difenidramina, prometazina, bromofeniramina e doxepina. La formulazione topica di doxepina può essere usata in associazione a glucorticoidi topici a bassa o media potenza.

2.2.5. Antimicrobici

Antibiotici

Le formulazioni topiche a base di antibiotici sono molto efficaci nel trattamento di infezioni batteriche superficiali e dell'acne volgare. L'acne volgare è, infatti, la più comune malattia dermatologica trattata con antibiotici topici, ma se la malattia è molto estesa o se resistente alla terapia topica, può essere trattata anche con quelli sistemici. La scelta dell'antibiotico varia a seconda della patologia. Nell'acne, sono comunemente impiegati clindamicina, eritromicina, benzilperossido, sulfacetamide, metronidazolo e acido azelaico. Le tetracicline sono utilizzate

prevalentemente come terapia sistemica. La terapia topica a base di mupirocina è solitamente indicata per il trattamento dell'impetigine, infezione batterica superficiale della cute, dovuta a *S. aureus* e *S. piogenes*. Altro antibiotico topico utilizzato nelle infezioni cutanee, causate da *S. aureus*, è l'acido fusidico appartenente ad una classe di antibiotici che si differenzia dagli altri per la sua struttura molecolare ed è dotato di caratteristiche peculiari quali l'ottima penetrabilità cutanea, il buon profilo di sicurezza e la limitata osservazione di resistenze batteriche. Per il trattamento di ferite o tagli superficiali e ustioni di grado minore sono indicate preparazioni topiche contenenti neomicina, bacitracina e polimixina B, in associazione anche con idrocortisone, lidocaina e pramoxina. L'uso topico degli antibiotici è, comunque, limitato dal rischio di sensibilizzazione.

Antimicotici

I derivati imidazolici (clotrimazolo, miconazolo, econazolo e ketoconazolo) e le allilamine (terbinafina e naftifina) sono efficaci nei confronti di dermatofiti e lieviti, in particolare nel trattamento di *Tinea corporis* localizzata e *Tinea pedis* non complicata.

2.2.6. Antivirali

In alcune patologie cutanee di natura virale è disponibile la terapia topica. Ad esempio, nel caso di infezioni da *herpes simplex* mucocutaneo è possibile l'utilizzo topico di aciclovir, docosanolo e penciclovir. Soluzioni di podofillina e podofillotossina sono impiegate per trattare i condilomi. Imiquimod, un immunostimolante (che induce la sintesi di interferone/INF- α , fattore di necrosi tumorale/TNF- α e varie interleuchine) che inibisce la replicazione virale, trova impiego nel trattamento dei condilomi genitali e della cheratosi attinica. Può causare irritazione e, a volte, edema, vescicole ed erosioni che possono compromettere l'aderenza del paziente alla terapia.

2.2.7. Inibitori della calcineurina

La calcineurina è una fosfatasi che defosforila la subunità citoplasmatica del fattore nucleare delle cellule T attivate (*nuclear factor of activated T-cells*, NFAT), determinandone il trasferimento al nucleo e l'aumento della trascrizione di alcune citochine. Nei linfociti T, l'inibizione della calcineurina determina il blocco della trascrizione di IL-2 e, di conseguenza, la non attivazione delle cellule stesse. Gli inibitori della calcineurina sono indicati nel trattamento della dermatite atopica, ma non nella psoriasi. Oltre alla dermatite atopica negli adulti e nei bambini con età superiore a 2 anni, formulazioni topiche contenenti tacrolimus sono indicate per il trattamento di vitiligine, lichen planus mucoso, dermatite allergica da contatto e rosacea. Rispetto ai corticosteroidi topici, tacrolimus non determina atrofia, ma può indurre eritema, bruciore, prurito, formicolio, cefalea, follicolite, acne e iperestesia. L'assorbimento sistemico è generalmente basso. Poiché tali inibitori possono potenzialmente indurre lo sviluppo di patologie tumorali, non sono usati come prima scelta nella dermatite atopica infantile.

2.2.8. Cheratolitici

I cheratolitici (es. acido salicilico, urea, β -idrossiacidi) riducono l'ipercheratosi, che caratterizza alcune patologie cutanee, come psoriasi, dermatite seborroica, xerosi, ittiosi e verruche. Tali farmaci determinano un aumento del contenuto acquoso dello stato corneo, rottura delle giunzioni intercellulari, con conseguente aumento della desquamazione dello strato corneo. L'acido salicilico ha una buona attività cheratolitica, ma deve essere usato a basse dosi, su una superficie cutanea limitata e per tempi brevi.

2.2.9. Chemioterapici

Anche la terapia oncologica si è recentemente sviluppata con successo nella direzione della gestione delle lesioni pre-cancerose e cancerose per via topica: ad esempio una novità è rappresentata da ingenolo mebutato, un prodotto appartenente ad una classe ATC dedicata proprio per le caratteristiche innovative nella cura della cheratosi attinica con un rapido schema posologico (2-3 giorni di applicazione) che consente un'aderenza ottimale alla terapia **(27)**.

2.2.10. Associazioni di farmaci topici

I pazienti con patologie dermatologiche gravi sono generalmente trattati con farmaci sistemici. Nelle forme moderate e/o lievi si possono utilizzare farmaci topici o anche loro associazioni.

Linee guida ed evidenze scientifiche sottolineano i vantaggi derivanti dall'associazione tra gli analoghi della vitamina D3 e i corticosteroidi **(28)**. I corticosteroidi da soli dovrebbero essere assunti per brevi periodi a causa dell'insorgenza di eventi avversi importanti. La loro associazione con gli analoghi della vitamina D3 ne aumenta l'efficacia e ne diminuisce il tempo di risposta clinica rispetto all'applicazione dei singoli farmaci, riducendo di conseguenza l'uso prolungato dei corticosteroidi. Ad oggi, è disponibile un'associazione fissa di tali farmaci, quale **calcipotriolo + betametasone dipropionato (29)**. Questa combinazione topica si è mostrata particolarmente vantaggiosa per il trattamento della psoriasi a placche del corpo **(30,31)** e del cuoio capelluto **(32,33)**. E' stata, infatti, condotta un'analisi cumulativa dei dati ottenuti da due ampi studi di fase III condotti su 2920 pazienti con psoriasi al cuoio capelluto, che sono stati trattati una volta al giorno per 8 settimane con la formulazione contenente calcipotriolo (50 mcg/g) + betametasone dipropionato (0,5 mg/g) (n=1108), betametasone dipropionato (n=1118), calcipotriolo (n=558) o il veicolo (n=136). Dopo 1 settimana di trattamento, vi era una risoluzione della patologia psoriasica (*absent disease*) o un miglioramento della stessa (*very mild disease*) significativamente più alta con

la formulazione contenente i due composti (30,6%) rispetto al betametasone da solo (24,1%, $P < 0.001$), al calcipotriolo (10,0%, $P < 0,001$) o al solo veicolo (6,9%, $P < 0,001$) **(33)**. Questi dati indicano che la formulazione contenente l'associazione ha dimostrato un'efficacia significativa già dopo 1 settimana, con una più rapida insorgenza dell'effetto rispetto ai singoli componenti nello stesso veicolo, nel trattamento della psoriasi al cuoio capelluto.

Secondo una recente meta-analisi, molti studi hanno mostrato la superiorità dell'associazione rispetto ai singoli agenti con un effetto di tipo additivo **(34)**. Infatti, l'associazione fissa si è dimostrata più efficace non solo del veicolo, ma anche della monoterapia con calcipotriolo **(35-37)** e tacalcitolo **(38)**. Negli studi di Kaufmann e coll. **(35)**, Papp e coll. **(36)** e Douglas e coll. **(37)**, la differenza di efficacia (in termini di Indice di gravità ed estensione della psoriasi - PASI e valutazione globale della gravità della patologia) rispetto al calcipotriolo era rispettivamente di -25,2%, -24,4% e -19,1%. Nello studio di Ortonne e coll. tale differenza era di -31,7% dopo 4 settimane e -20,6% alla fine del trattamento con l'associazione rispetto al trattamento di riferimento (tacalcitolo) **(38)**.

L'associazione ha mostrato, inoltre, una maggiore efficacia anche rispetto alla terapia singola con betametasone. L'associazione è risultata, peraltro, superiore in termini di efficacia e sicurezza in 458 pazienti con psoriasi del corpo nella formulazione in gel fino a 8 settimane di trattamento rispetto sia al veicolo in gel che al tacalcitolo unguento **(39)**. La combinazione dei due principi attivi presenta un'efficacia sovrapponibile nelle due diverse formulazioni disponibili, quali gel e unguento **(40)**, anche se i pazienti prediligono la formulazione in gel **(41)**. Rispetto alle monoterapie, l'associazione è stata anche meglio tollerata sia in studi a breve termine **(31-33)**, che per periodi più prolungati fino a 52 settimane **(42)**. La valutazione della sicurezza a lungo termine è molto importante, in quanto la psoriasi è una patologia cronica che richiede, pertanto, un trattamento prolungato. Nello studio in doppio cieco di Kragballe e coll., 634 pazienti sono stati

randomizzati a ricevere i seguenti trattamenti giornalieri: (1) l'associazione calcipotriolo/betametasona dipropionato per 52 settimane (I gruppo); (2) l'associazione per 4 settimane alternata al solo calcipotriolo per 4 settimane per un totale di 52 settimane (II gruppo); (3) l'associazione per 4 settimane seguita da 48 settimane di calcipotriolo (III gruppo). Nel periodo totale considerato di 52 settimane, sono insorte reazioni avverse nel 21,7% (n=45) dei pazienti trattati con l'associazione contro il 29,6% (n=63) del II gruppo e il 3,9% (n=78) nel gruppo calcipotriolo. L'Odds Ratio per una reazione avversa nel gruppo trattato con l'associazione rispetto al gruppo calcipotriolo era di 0,46 (intervallo di confidenza al 95%: 0,30–0,70, P<0,001). Rilevanti reazioni avverse correlate all'uso prolungato di corticosteroidi topici si sono verificate nel 4,8% (n=10) dei pazienti del I gruppo, nel 2,8% (n=6) del II gruppo e nel 2,9% (n=6) del III gruppo; quelle più frequenti sono state atrofia cutanea e follicolite. Alla luce dei dati ottenuti da Kragballe e coll., sembra che il trattamento con l'associazione per un massimo di 52 settimane sia sicuro e ben tollerato sia se usato da solo o in alternanza ogni 4 settimane al trattamento con calcipotriolo **(42)**. In un altro studio a lungo termine (52 settimane), condotto su 869 pazienti con psoriasi moderata/grave al cuoio capelluto, sono stati osservati meno eventi avversi con l'associazione rispetto al solo calcipotriolo (17,2% vs 29,5%) **(43)**. L'incidenza di eventi avversi potenzialmente associati al corticosteroide a lungo termine è più bassa sia nel gruppo con l'associazione (2,6%) che nel gruppo calcipotriolo (3,0%). Inoltre, il trattamento con l'associazione fissa migliora la qualità di vita del paziente **(44)** e, di conseguenza, l'aderenza alla terapia stessa, che rappresenta uno dei principali limiti correlati alla terapia topica nella psoriasi e, in generale, nelle patologie dermatologiche **(20,45-46)**. Dati relativi all'aderenza alla terapia topica sono ancora eterogenei e scarsi **(20,46)**. Tuttavia, una recente revisione di 22 lavori presenti in letteratura, condotti tra il 1980 e il 2000, ha evidenziato che la frequenza di applicazione del prodotto topico è in media del 50-60% rispetto a quanto atteso in accordo alle raccomandazioni mediche, mentre la quantità di

prodotto applicata varia tra il 35% e il 72% rispetto alla dose prescritta in un periodo compreso tra 14 giorni e 8 settimane. Le ragioni principali della scarsa aderenza, che si verifica prevalentemente nell'uomo di giovane età, riguardano la bassa efficacia dei prodotti topici, il tempo necessario all'applicazione degli stessi, nonché le caratteristiche cosmetiche di tali prodotti. Poiché la psoriasi è una patologia cronica che richiede una terapia a lungo termine, la scarsa aderenza al trattamento rappresenta un elemento chiave nel controllo della patologia stessa. Al fine di motivare i pazienti e migliorare la *compliance* alla terapia, è stato condotto uno studio su 20 soggetti affetti da psoriasi, a cui è stato inviato un messaggio telefonico di promemoria per 12 settimane in confronto ad un gruppo di controllo costituito anch'esso da 20 pazienti a cui non è stato fornito alcun promemoria **(47)**. Alla fine di tale periodo, il gruppo di pazienti che riceveva il messaggio telefonico riportava un significativo miglioramento della gravità della patologia, così come una migliore qualità di vita rispetto al gruppo di controllo. Anche l'aderenza alla terapia era statisticamente migliorata rispetto alla stabilità mantenuta dal gruppo di controllo. Tale metodica potrebbe, pertanto, risultare un ottimo stratagemma per facilitare la gestione a lungo termine del paziente con psoriasi.

3. Farmaci equivalenti nella terapia topica

3.1. Farmaci equivalenti: criticità non risolte

Un **farmaco** equivalente è un medicinale **non più protetto da brevetto** (*Legge. n. 425 dell'8/8/1996*). Esso contiene lo stesso principio attivo, allo stesso dosaggio e nella stessa forma farmaceutica, di quello con marchio (*farmaco originator*), tale da essere bioequivalente con quest'ultimo. Il farmaco equivalente può differire da quello di marca per eccipienti o procedura di fabbricazione. Il decreto legislativo 219/2006 prevede **per la registrazione di un farmaco**

equivalente una procedura semplificata. In termini di efficacia, non vi è, infatti, la necessità nel dossier di fornire i risultati di prove pre-cliniche e cliniche, ma solo i dati degli **studi condotti sulla bioequivalenza**, che garantiscano la sovrapposibilità, in un *range* tra 80-125%, di alcuni parametri farmacocinetici (AUC, T_{max} e C_{max}) tra il farmaco di riferimento e l'equivalente. La documentazione riguardante la tollerabilità e sicurezza è sostituita, invece, da una revisione della letteratura scientifica relativa al farmaco di riferimento. Il disegno degli studi di bioequivalenza è di tipo *cross-over*, in cui le due formulazioni in studio (farmaco di riferimento e farmaco generico) sono assunte, in periodi successivi, da un numero limitato di soggetti (24-36 individui). Generalmente si tratta di volontari maschi sani, di età compresa tra 18 e 55 anni, che non assumono altri farmaci, non sono fumatori e seguono un regime dietetico controllato **(48)**. Il coinvolgimento di soggetti sani riduce la probabilità di ritenere che una qualsiasi mancanza di bioequivalenza possa essere correlata a cambiamenti nella patologia piuttosto che a differenze nella formulazione dei due farmaci a confronto. E' importante, inoltre, considerare che le proprietà farmacocinetiche dei farmaci in soggetti sani non possono essere predittive delle proprietà farmacocinetiche di un sottogruppo di pazienti, a causa di diverse variabili, quali comorbilità, farmaci concomitanti, metabolismo di primo passaggio epatico, regimi dietetici differenti e condizioni gastrointestinali varie (es. pH gastrico, flusso ematico e flora batterica). Tale aspetto è anche più rilevante nei pazienti anziani, in cui i cambiamenti fisiologici correlati all'età possono influire in maniera significativa **(49)**. Sostanze inerti o inattive possono, come già detto, differire tra le due formulazioni, il cui comune denominatore è rappresentato dallo stesso principio attivo. Sebbene tali sostanze siano comunemente utilizzate in altri farmaci autorizzati con analoga via di somministrazione, la loro specifica associazione in un particolare preparato potrebbe essere determinante per caratterizzare il profilo farmacocinetico complessivo di un farmaco **(49)**.

La procedura semplificata per la registrazione di un farmaco generico è finalizzata a garantire una sostanziale equivalenza tra il farmaco equivalente e il suo *originator* e, quindi, l'**interscambiabilità** tra gli stessi. Tuttavia, sono state sollevate nel tempo **numerose criticità** in merito **(50)**, poiché l'intervallo di bioequivalenza, ad oggi compreso tra 80-125%, non sempre potrebbe essere valido per qualsiasi classe di farmaci. Tale intervallo può essere opportuno per i farmaci con un ampio margine di maneggevolezza, ma potrebbe non esserlo per quei farmaci con un *range* molto stretto (es. anticoagulanti, digitalici, teofilline, antiepilettici, ecc). Supposto che il *range* considerato sia valido, è opportuno conoscere a quale farmaco di riferimento il farmaco generico risulta bioequivalente, al fine di poter soddisfare il requisito di sovrapponibilità all'atto della sostituzione dell'*originator* con l'equivalente o viceversa. La sostituzione potrebbe, tuttavia, non essere valida se avviene tra due generici di uno stesso farmaco di riferimento, poiché la loro sovrapponibilità in termini di bioequivalenza potrebbe cadere al di fuori del *range* prestabilito, poiché essa è valutata per ciascun equivalente rispetto all'*originator*. Ciò implica che **il concetto di bioequivalenza tra i farmaci e, di conseguenza, l'interscambiabilità tra gli stessi, non gode della proprietà transitiva**. Pertanto, non sarebbe possibile interscambiare gli equivalenti di uno stesso farmaco *originator* tra loro, anche se molti operatori sanitari ignorano questo aspetto e di frequente sostituiscono un equivalente con un altro, senza porsi il reale problema se sussista la condizione necessaria per operare la sostituzione. Al fine di minimizzare le conseguenze derivanti dalla sostituzione non corretta tra i vari equivalenti di uno stesso farmaco di riferimento, l'Agenzia Regolatoria Statunitense ha stilato un elenco (denominato **Orange Book**) di farmaci a brevetto scaduto con i corrispondenti farmaci equivalenti, riportando tutte le informazioni relative alla composizione in eccipienti e al livello di bioequivalenza con l'*originator*, nonché i parametri stessi di bioequivalenza misurati. Ciò **permetterebbe**, almeno in linea teorica, **di poter operare una corretta sostituzione del farmaco di marca con il corrispondente generico**. Tuttavia, non sempre

ciò si verifica poiché molti operatori sanitari statunitensi ignorano l'esistenza di questo elenco **(51)**.

In Italia questo elenco ancora non esiste e la sua implementazione potrebbe rappresentare una buona linea guida per la sostituibilità di un farmaco a brevetto scaduto, riducendo i possibili rischi o la mancata efficacia che spesso gli operatori sanitari segnalano all'atto della sostituzione.

In assenza di una regolamentazione in Italia più dettagliata e accurata sull'utilizzo degli equivalenti e, quindi, dell'interscambiabilità dei farmaci a brevetto scaduto con questi ultimi, l'unica arma a tutela della sicurezza del paziente è data dalla **continuità terapeutica** con lo stesso farmaco sia esso di marca o equivalente, purché sempre lo stesso per tutto il periodo di trattamento del paziente. E', infatti, il continuo variare tra un farmaco e l'altro, pur contenenti lo stesso principio attivo, che può ridurre la validità della terapia. Fermo restando la qualità dei farmaci equivalenti, il loro utilizzo dovrebbe avere il vantaggio sostanziale di portare ad una riduzione dei prezzi dei farmaci a brevetto scaduto liberando risorse, che potrebbero essere utilizzate per rendere più disponibili farmaci innovativi, senza rinunciare a terapie ormai consolidate.

3.2. Farmaci equivalenti nella terapia topica in ambito dermatologico

Gli studi di bioequivalenza sono finalizzati a confrontare l'entità dell'assorbimento sistemico di uno stesso principio attivo contenuto in diverse specialità medicinali mediante misurazione della sua concentrazione ematica e di altri parametri farmacocinetici (es. AUC e T_{max}). Gli studi di bioequivalenza implicano, quindi, il passaggio a livello sistemico del farmaco che, in linea teorica, non dovrebbe verificarsi o non è auspicabile per i farmaci ad uso topico. Tali studi farmacocinetici non sono, pertanto, utili per i farmaci che agiscono topicamente (*locally acting compounds*), poiché non sono idonei a valutare il rilascio del farmaco nel sito d'azione locale **(52)**.

L'applicazione del farmaco sulla cute non dovrebbe, pertanto, prevedere l'assorbimento sistemico dello stesso e, quindi, **la valutazione della bioequivalenza tra un farmaco di marca ad uso topico**

e un suo equivalente topico dovrebbe implicare un iter differente da quello previsto per i farmaci ad uso sistemico. Nelle linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) si sottolinea, infatti, che i prodotti ad uso topico non devono presentare effetti sistemici e, laddove presenti, dovrebbero essere considerati come potenziali reazioni avverse (53). In tali prodotti, una variazione nella formulazione o nel dosaggio può influire sull'efficacia (es. capacità di penetrazione) e sulla sicurezza degli stessi. Nessuno di questi prodotti dovrebbe essere, pertanto, considerato essenzialmente simile. Tuttavia, è **necessario che per i farmaci equivalenti ad uso topico sia dimostrata un'equivalenza terapeutica in termini di efficacia e sicurezza**. Per tale dimostrazione, soprattutto in ambito dermatologico, è possibile **avvalersi degli studi clinici comparativi**, anche se tali studi sono costosi, richiedono tempo e un ampio numero di soggetti. Tuttavia, a tale fine sono stati sviluppati metodi alternativi, relativamente facili da eseguire e da riprodurre, con l'esposizione dei soggetti, peraltro in un numero relativamente ridotto, solo a piccole quantità di prodotto per un breve periodo di tempo. L'approccio più facile per stabilire l'equivalenza di prodotti topici consiste, quindi, nel **condurre studi di farmacodinamica *in vivo* o studi per la valutazione di esiti clinici (51)**. A tal riguardo, è stato proposto più di un metodo (es. microdialisi dermica, spettroscopia a infrarossi, ecc.). Relativamente ai corticosteroidi, il **test di vasocostrizione** è un metodo altamente affidabile per confrontare il raggiungimento e gli effetti del farmaco al sito d'azione cutaneo tra diverse formulazioni topiche a base di steroidi ed è utilizzato per evidenziare possibili differenze correlate al tipo di veicolo contenuto nelle preparazioni messe a confronto. In questo test, la vasocostrizione è misurata mediante cromametria, un test colorimetrico *in vivo* che valuta lo schiarimento della cute come indice della vasocostrizione indotta. Le preparazioni sono applicate sulla cute e, per controllare la dose somministrata, sono rimosse a vari intervalli con valutazione della risposta cutanea (54-56). Il test di vasocostrizione è, ad oggi, il solo metodo riconosciuto per

stabilire la bioequivalenza tra un corticosteroide topico e il suo equivalente topico. Gli altri metodi proposti sono particolarmente complessi e non sono, quindi, di facile applicazione; pertanto, non sono riconosciuti come metodiche alternative valide. Tra tali metodi, vi è lo *skin stripping* (anche noto come metodo dermatofarmacocinetico, DPK), che consiste nel misurare la concentrazione del farmaco nello strato corneo al variare del tempo tenendo conto degli strati rimossi mediante *tape-stripping* (52). Il principio su cui poggia il DPK riguarda l'applicazione del farmaco topico su un'area cutanea delimitata, seguita dalla rimozione dello stesso dopo un certo lasso di tempo. La rimozione del farmaco è seguita poi dall'applicazione sulla stessa area di un *template* (costituito da varie strisce di nastro adesivo) mediante sfregamento vigoroso e rimozione rapida. Il processo è ripetuto più volte misurando la quantità di farmaco contenuta in ciascuna di esse. Il concetto alla base del metodo DPK, che nasce da una serie di studi precedenti riportati da Rougier e coll. (57), è stato introdotto in una *Draft Guidance* della *Food and Drug Administration* (FDA) nel 1998 (58). Negli anni successivi, sono state sollevate una serie di preoccupazioni rispetto alla pertinenza dell'approccio su cute malata per farmaci che hanno siti di azione specifici (es. follicolo pilifero) e alla riproducibilità dello stesso. Ciò ha portato, di conseguenza, al ritiro della *Draft Guidance* della FDA. La FDA sta, ad oggi, rivalutando criticamente il metodo DPK, al fine di migliorare la sensibilità, di ridurre la complessità e di convalidare il metodo per classi di farmaci specifiche. Un altro metodo proposto è la microdialisi dermica (59). In linea di principio, la microdialisi permette il monitoraggio continuo della velocità e del grado di penetrazione del farmaco nella cute. Mediante una sonda (contenente una membrana da dialisi) inserita nel derma, che viene perfusa con soluzione fisiologica, vengono misurati i livelli di farmaco nello strato cutaneo. La microdialisi è, tuttavia, caratterizzata da un numero significativo di problematiche correlate alla tecnica stessa, in quanto invasiva e difficile da eseguire (52). Anche se viene rimossa una piccola quantità di fluido biologico, il semplice inserimento della sonda può causare infiammazione locale transitoria (60). In

secondo luogo, la durata di un esperimento è, per ragioni pratiche, necessariamente limitata ed è, pertanto, sconsigliata per sostanze che permeano poco o lentamente. Inoltre, la concentrazione di analiti nel perfusato è così bassa che la loro determinazione diventa difficile, in particolare per farmaci lipofili, come il betametasone 17-valerato, o farmaci che sono altamente legati alle proteine plasmatiche, che non si distribuiscono in modo significativo nel perfusato acquoso della sonda **(61)**. Questi svantaggi precludono, ad oggi, l'utilizzo della microdialisi per la valutazione della biodisponibilità/bioequivalenza dei farmaci topici.

Gli **studi per esito clinico** devono essere designati con la migliore sensibilità al fine di valutare potenziali differenze tra il farmaco di riferimento e l'equivalente. La sensibilità dello studio dipende in parte dalla variabilità interindividuale dei pazienti. Questa tipologia di studio coinvolge generalmente un numero elevato di pazienti per raggiungere la potenza statistica necessaria, talvolta addirittura superiore al numero di pazienti arruolati negli studi clinici condotti per il farmaco di riferimento.

Per quanto riguarda i corticosteroidi topici, diversi studi hanno dimostrato che **la potenza delle preparazioni contenenti il farmaco generico non sempre sono equivalenti con quella del farmaco di riferimento**. Ad esempio, è stato dimostrato che la crema Synalar allo 0,025% è più potente del farmaco generico contenente fluocinolone acetonide 0,025%, ma Aristocort 0,025% crema e Artistocort 0,05% sono risultati entrambi meno potenti del triamcinolone generico crema rispettivamente allo 0,025 % e allo 0,05 % **(62)**. Altri studi hanno dimostrato che la potenza può variare tra le diverse preparazioni generiche e tra quelle di marca appartenenti alla stessa classe **(63)**.

Dal punto di vista del paziente, oltre al profilo farmacocinetico, altri fattori, come composizione del farmaco, veicolo e schema posologico, possono influire sull'efficacia. Considerando i corticosteroidi topici, la potenziale variabilità tra le formulazioni di marca e quelle generiche è

minore in preparazioni, quali unguenti o pomate, anche se i pazienti non prediligono la loro consistenza grassosa. Creme, soluzioni e gel sono generalmente preferite dai pazienti, ma la variabilità in tali casi è maggiore, in parte a causa della presenza di altre sostanze o conservanti **(64)**.

3.3. L'importanza della formulazione topica ai fini dell'equivalenza terapeutica

La scelta di un farmaco topico è fortemente condizionata dalla formulazione, cioè dall'insieme degli eccipienti e del/i principio/i attivo/i in essa contenuti. La formulazione può, infatti, influire sul passaggio del/i principio/i attivo/i attraverso la cute, ma anche sulla accettabilità del paziente in funzione della sua modalità di applicazione **(65)**. Secondo un'indagine condotta in 5 paesi europei su 483 pazienti affetti da psoriasi lieve/moderata, la maggior parte di essi (81%) ha dichiarato soddisfazione nell'utilizzo di farmaci ad azione topica, anche se i maggiori problemi correlati a tali trattamenti erano il lento assorbimento (44%), la frequenza di applicazione (superiore a una volta/giorno) (41%) e la presenza di macchie sui capi di abbigliamento (34%) **(66)**. La formulazione può, quindi, condizionare l'aderenza stessa al trattamento da parte del paziente. Il concetto di aderenza alla terapia ha assunto negli ultimi anni un'importanza fondamentale, perché l'aderenza è strettamente correlata anche all'efficacia reale del trattamento stesso (*effectiveness*). Tale concetto è valido soprattutto nel caso di patologie croniche, in quanto la formulazione più gradita al paziente permette una migliore aderenza alla terapia e, di conseguenza, una migliore efficacia clinica. La scelta della formulazione topica che il paziente predilige di più può, talvolta, determinare anche un rallentamento della progressione della malattia e/o evitare l'utilizzo di farmaci sistemici meno tollerati dal paziente e più costosi per il sistema sanitario nazionale **(67-69)**. A tal proposito, è stato messo in evidenza, in un recente studio osservazionale, che pazienti affetti da psoriasi lieve/moderata hanno preferito il trattamento con l'associazione fissa di un derivato della vitamina

D e di un corticosteroide in formulazione gel piuttosto che la stessa associazione in formulazione unguento. Ciò ha comportato una migliore aderenza e, quindi, una migliore efficacia **(70-72)**.

In letteratura vi sono, inoltre, diversi studi che sottolineano come formulazioni diverse di uno stesso principio attivo possono determinare esiti differenti in termini sia di aderenza alla terapia da parte del paziente e, quindi, di efficacia clinica sia di gestione generale della patologia. A tal proposito, risulta rappresentativo il caso delle diverse formulazioni topiche (gel e unguento) dell'associazione fissa calcipotriolo e betametasone indicate per il trattamento della psoriasi lieve e moderata **(65,68,70)**. Dati di laboratorio hanno, infatti, dimostrato che le due formulazioni in gel o unguento presentano differenti caratteristiche reologiche dei veicoli in esse contenuti, che determinano una diversa "spalmabilità" dei due prodotti. Infatti, le due formulazioni hanno tempi di applicazione diversi, per cui il paziente tende a preferire la formulazione che può essere applicata nella maniera più veloce, ma anche più facile. L'aderenza è, pertanto, migliore con formulazioni più facili da applicare soprattutto quando è necessario un utilizzo quotidiano, come nel caso di patologie croniche quali la psoriasi **(69,71)**.

Inoltre, l'uso di uno stesso principio attivo in formulazioni diverse può variare a seconda della sede d'applicazione. Infatti, nel caso di psoriasi dello scalpo risulta particolarmente adatta l'associazione fissa calcipotriolo+betametasona formulata in veicolo gel lipofilo, mentre non vi sono dati disponibili per la stessa associazione fissa in formulazione unguento, per una evidente scarsa praticità di utilizzo di unguenti in zone pilifere del corpo **(73,74)**.

Queste osservazioni evidenziano che l'efficacia clinica di uno stesso principio attivo in formulazioni topiche diverse può presentare anche differenze significative e ciò potrebbe implicare una differente equivalenza terapeutica. Quindi, gli esiti clinici di tali formulazioni topiche, pur contenendo lo stesso principio attivo, dovrebbero essere valutati in maniera diversa. Mentre nel farmaco equivalente ad azione sistemica la sovrapponibilità con il farmaco originator è data dalla

presenza dello stesso principio attivo (che deve soddisfare specifici parametri cinetici), ma non necessariamente dagli eccipienti, con un farmaco ad azione topica dovrebbe essere soddisfatto un requisito in più, ossia la presenza degli stessi eccipienti e, quindi, una uguale formulazione. Se non vi è tale condizione, non si potrebbe applicare il concetto di equivalenza terapeutica e, quindi, di interscambiabilità, poiché la diversa formulazione influisce sulla preferenza e sulla aderenza alla terapia da parte del paziente e, di conseguenza, potrebbe interferire sulla reale efficacia clinica. Questi prodotti dovrebbero, pertanto, essere considerati differenti, come del resto già avviene in alcuni paesi europei (es. Francia, Germania, Regno Unito) **(75,76)**.

4. Conclusioni

Resta ancora molto da chiarire relativamente alla bioequivalenza dei preparati topici in ambito dermatologico, poiché vi sono ancora **pochi dati a supporto dell'efficacia dei farmaci equivalenti ad uso topico rispetto a quelli di riferimento**. E' chiaro, tuttavia, che **non è possibile seguire lo stesso iter previsto per i farmaci ad uso sistemico**, per i quali si utilizzano studi di bioequivalenza, che tengono conto dell'assorbimento sistemico degli stessi. Dovrebbe, pertanto, essere necessaria l'applicazione di studi o metodi *ad hoc* al fine di verificare tale sovrapposibilità. La sfida futura è, pertanto, quella di definire le metodiche più opportune per stabilire la bioequivalenza dei farmaci con azione locale, nonché verificare che ciascuna tecnica scelta presenti un'alta riproducibilità e sensibilità anche per differenti classi di farmaci. E', tuttavia, importante sottolineare che, in linea con i progressi delle metodiche messe appunto e destinate a verificare la sovrapposibilità in termini di efficacia del prodotto topico equivalente con il corrispondente *originator*, vi sia un pronto intervento da parte delle Agenzie Regolatorie con l'elaborazione di linee guida o l'attuazione di interventi volti a chiarire e standardizzare ciascun processo operativo. L'intervento

regolatorio dovrebbe essere finalizzato anche all'esecuzione di successivi programmi di farmacovigilanza volti a monitorare la sicurezza dei prodotti topici a causa della loro potenziale interscambiabilità. Ad oggi, non abbiamo certezze relative alla sovrapposibilità tra *originator* ed equivalenti nella terapia topica. Infine, la mancanza di una accertata bioequivalenza topica dei prodotti ad azione locale, che ne garantisca l'efficacia e la sicurezza rispetto al farmaco di riferimento, può influire in maniera incisiva anche sull'aderenza del paziente al trattamento, che risulta peraltro già deficitaria con i farmaci ad uso consolidato.

5. Bibliografia

1. Burkhart C, Morrell D, Goldsmith L. Farmacologia dermatologica (traduzione a cura di Cecilia Giron). In: Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. A cura di Laurence Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann Trad. di F. Celotti, P. Giusti, S. Govoni, A. Sala, C. Sirtori. Dodicesima edizione 2012.
2. Celleno L, Melchiorre M, Cerimele D. Assorbimento percutaneo. In: Dermofarmacologia. A cura di Finzi A. e Marinovich M. UTET Editore. Sezione 1; Cap. 1. 1998.
3. Huh CH, Seo KI, Kim SD, et al. Biophysical changes after mechanical injury of the stratum corneum in normal skin. *Contact Dermatitis*. 2002; 46(1): 24-8.
4. Varotti C, Trevisi P. Organizzazione cellulare e molecolare della cute. In: Dermofarmacologia. A cura di Finzi A. e Marinovich M. UTET Editore. Sezione 1; Cap. 1. 1998.
5. Diembeck W, Eskes C, Heylings JR, et al. Skin absorption and penetration. *Altern Lab Anim*. 2005; 33 Suppl 1: 105-7.
6. Meidan VM, Bonner MC, Michniak BB. Transfollicular drug delivery-Is ita reality? *Int J Pharm*. 2005;306(1-2):1-14.
7. Tayar N, Tsai RS, Testa B, et al. Percutaneous penetration of drugs: a quantitative structure-permeability relationship study. *J Pharm Sci*. 1991; 80(8):744-9.
8. Rougier A, Lotte C, Corcuff TP et al. Relationship between skin permeability and corneocyte size according to anatomic site, age and sex in man. *J Soc Cosmet Chem*. 1988; 39: 15.
9. Berardesca E, Maibach HI. Racial differences in skin pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 667.
10. Berardesca E, Maibach H. Racial differences in pharmacodynamic response to nicotines in vivo in human skin:Black and white. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70:63-66.
11. Williams ML. Ictiosys: Mechanism of disease *Pediatr Dermatol*. 1992; 9(4): 365-8.

12. Christophers E, Sterry W. Psoriasis; in Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg-hill, app.489-514, 1993.
13. Parrish J.A. The response of skin to visible and ultraviolet radiation; in Goldsmith A. (ed). Biochemistry and Physiology of the skin. Oxford university Press, pp. 713-733, 1983.
14. Marks R. Struttura e Funzione della Pelle; Assorbimento percutaneo. In: Principi di Farmacologia. A cura di Paolo Preziosi. PICCIN. 1999. Cap. 76.
15. Scarpignato S. Principi di farmacologia cutanea. In: Giannetti A, Serri F. Trattato di dermatologia. PICCIN ed. 2001. Vol I. Cap 29.
16. Caputo R, Monti M. Manuale di dermocosmetologia medica. Raffaello Cortina Editore. Prima edizione: 1995. Vol. I. Cap. 5. Vol. II. Vol. IV.
17. Langley P. Why a pomegranate? BMJ. 2000; 321(7269):1153-4.
18. Cho HS, Lee MH, Lee JW, et al. Anti-wrinkling effects of the mixture of vitamin C, vitamin E, pycnogenol and evening primrose oil, and molecular mechanisms on hairless mouse skin caused by chronic ultraviolet B irradiation. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2007; 23(5): 155-62.
19. Lin FH, Lin JY, Gupta RD, et al. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins A and E and doubles its photoprotection of skin. J Invest Dermatol. 2005; 125(4): 826-32.
20. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006;54(1):1-15; quiz 16-8.
21. Agrawal U, Gupta M, Dube D, et al. Options and opportunities for clinical management and treatment of psoriasis. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2013;30(1):51-90.
22. Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2013;30(3):183-216.
23. Wollina U, Koch A, Scheibe A, et al. Targeted 307 nm UVB-phototherapy in psoriasis. A pilot study comparing a 307 nm excimer light with topical dithranol. Skin Res Technol. 2012;18(2):212-8.

24. Koek MB, Buskens E, van Weelden H, et al. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ*. 2009;338:b1542.
25. Njar VC, Gediya L, Purushottamachar P, et al. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs) for treatment of cancer and dermatological diseases. *Bioorg Med Chem*. 2006;14(13):4323-40.
26. Marks R. The role of tazarotene in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999;140 Suppl 54:24-8. Review.
27. Goldenberg G, Perl M. Actinic keratosis: update on field therapy. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(10):28-31.
28. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
29. Girolomoni G, Vena GA, Ayala F, et al. Consenso Sull'uso Dell'associazione Fissa Calcipotriolo/Betametasone Dipropionato nel Trattamento Della Psoriasi In Placche. Edizioni Minerva Medica. Volume 147 - Suppl. 2 - N. 5 - Ottobre 2012.
30. Fleming C, Ganslandt C, Leese GP. Short- and long-term safety assessment of a two-compound ointment containing calcipotriene/betamethasone dipropionate (Taclonex[®]/Daivobet[®]/Dovobet[®] ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 969-74.
31. Menter A, Gold LS, Bukhalo M, et al. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(1):92-8.

32. Jemec JBE, Ganslandt C, Ortonne JP, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:455-63.
33. Jemec GB, van de Kerkhof PC, Enevold A, et al. Significant one week efficacy of a calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(1):27-32.
34. Devaux S, Castela A, Archier E, et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 3:52-60.
35. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol / betamethasone dipropionate formulation (Daivobet®) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205:389-93.
36. Papp KA, Guenther L, Boyden B, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:48-54.
37. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:131-5.
38. Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, et al. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. *Dermatology*. 2004;209:308-13.
39. Langley RG, Gupta A, Papp K, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Dermatology*. 2011;222(2):148-56.

40. Queille-Roussel C, Hoffmann V, Ganslandt C, et al. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clin Drug Investig.* 2012;32:613-9.
41. Reich K, Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? *JEADV.* 2011;25:15-20.
42. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol /betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet® / Daivobet® / Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 1155-60.
43. Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology.* 2008; 217: 321-8.
44. Sticherling M, Eicke C, Anger T. Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5):420-7.
45. Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 4:9-14.
46. Devaux S, Castela A, Archier E, et al. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 3:61-7.
47. Balato N, Megna M, Di Costanzo L, et al. Educational and motivational support service: a pilot study for mobile-phone-based interventions in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):201-5.
48. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003;25:2875-90.
49. Payette M, Grant-Kels JM. Generic drugs in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):343.e1-8; quiz 351-2. Review.

50. Rossi F, Sportiello L, Parretta E. I farmaci equivalenti. Il punto di vista della SIF. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (GIFF)*. 2013;1(5):48-49.
51. Peters JR, Hixon DR, Conner DP, et al. Generic drugs--safe, effective, and affordable. *Dermatol Ther*. 2009;22(3):229-40.
52. Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;68(3):453-66.
53. European Medicines Agency (EMA). CPMP/EWP/239/95 final. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. Disponibile al seguente indirizzo (ultimo accesso 30 maggio 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf.
54. Stoughton RB. The vasoconstrictor assay in bioequivalence testing: practical concerns and recent developments. *Int J Dermatol*. 1992; 31 (Suppl. 1): 26–28.
55. Gorne RC, Greif C, Metzner U, et al. Assessment of topical corticosteroid activity using the vasoconstriction assay in healthy volunteers. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007; 20 (3): 133–40.
56. Singh GJ, Adams WP, Lesko LJ, et al. Development of in vivo bioequivalence methodology for dermatologic corticosteroids based on pharmacodynamic modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 66 (4): 346–357.
57. Rougier A, Dupuis D, Lotte C, et al. In vivo correlation between stratum corneum reservoir function and percutaneous absorption, *J. Invest. Dermatol*. 1983; 81:275–278.
58. Guidance for Industry: Topical dermatologic drug product NDAs and ANDAs-in vivo bioavailability, bioequivalence, in vitro release, and associated studies, Bethesda (MD): Center for Drug Evaluation and Research, FDA, 1998. Disponibile al seguente indirizzo (ultimo accesso 30

maggio 2014): http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Jul02/071202/99p-0389_pav0002_vol1.pdf.

59. Narkar Y. Bioequivalence for Topical Products—An Update. *Pharm Res* (2010) 27:2590–2601.
60. Linden M, Andersson T, Wardell K, et al. Is vascular reactivity in skin predictable? *Skin Res. Technol.* 2000;6:27–30.
61. Benfeldt E, Groth L. Feasibility of measuring lipophilic or proteinbound drugs in the dermis by in vivo microdialysis after topical or systemic drug administration, *Acta Dermatol. Venereol.* 1998;78:274–278.
62. Stoughton RB. Are generic formulations equivalent to trade name topical glucocorticoids? *Arch Dermatol* 1987;123:1312-4.
63. Jackson DB, Thompson C, McCormack JR, et al. Bioequivalence (bioavailability) of generic topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(5 pt 1):791-6.
64. Payette M, Grant-Kels JM. Generic drugs in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):353.e1-15; quiz 367-8. Review.
65. Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 4:9-14. Review.
66. Hol K. European study into the opinions of psoriasis patients and physicians. 19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 6–10 October 2010, Gothenburg, Sweden. P573.
67. Colombo GL, De Simone C. Aderenza e trattamento della psoriasi: considerazioni farmaco-economiche. *ClinicoEconomics - Italian Articles on Outcomes Research.* 2013 8:1-12.
68. Reich K, Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 4:15-20.

69. Colombo GL, Di Matteo S, Bruno G, et al. Calcipotriol and betamethasone dipropionate in the treatment of mild-to-moderate psoriasis: a cost-effectiveness analysis of the ointment versus gel formulation. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2012;4:261–268.
70. Vertuani S, Cvetkovska AD, Zauli S, et al. The topical vehicle as a key factor in the management of the psoriatic patients' therapy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148(6):679-85.
71. Sticherling M, Eicke C, Anger T. Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(5):420-7.
72. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. 2012;26 (s1):1–29.
73. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto: Dovobet Unguento.
74. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto: Dovobet Gel.
75. Daivobet Gel and Ointment. National reimbursement and pricing status and rules 10 November 2014.
76. Guidance Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gov.uk/government/publications/pharmaceutical-price-regulation-scheme-2014>.

6. Tabelle

Tabella 1. Potenza di alcuni glucocorticoidi ad uso topico.

Classe	Principio attivo, formulazione topica
1 (massima potenza)	Betametasone dipropionato pomata, crema, 0.05% Clobetasolo propionato pomata, crema, 0.05% Diflorasone diacetato pomata, 0.05% Halobetasolo propionato pomata, crema, 0.05%
2 (alta potenza)	Amcinonide pomata, 0.1% Desoximetasone pomata, crema, 0.25%; gel, 0.05% Diflorasone diacetato pomata, 0.05% Fluocinonide pomata, crema, gel, 0.05% Alcinonide crema, 0.1% Mometasone furoato pomata, 0.1% Triamcinolone acetonide pomata, 0.5%
3 (alta potenza)	Amcinonide crema, lozione, 0.1% Betametasone valerato pomata, 0.01% Diflorasone diacetato crema, 0.05% Fluticasone propionato pomata, 0.005% Flucortolone crema, 0.25% Fluocinonide crema, 0.05% Halcinonide pomata, 0.1% Triamcinolone acetonide pomata, 0.1% Triamcinolone acetonide, crema 0.5%
4 (media potenza)	Betametasone valerato lozione, 0.01% Desoximetasone crema, gel 0.05% Fluocinolone acetonide crema, 0.2% Fluocinolone acetonide pomata, 0.025% Flurandrenolide v, 0.05% Halcinonide crema, 0.025% Idrocortisone valerato pomata, 0.2% Mometasone furoato crema, 0.1% Triamcinolone acetonide pomata, 0.1%
5 (media potenza)	Betametasone dipropionato lozione, 0.05% Betametasone valerato crema, 0.01% Fluocinolone acetonide crema, 0.025% Fluocinolone acetonide olio, 0.01% Flurandrenolide crema, 0.05% Fluticasone propionato crema, 0.05% Hydrocortisone butirato crema, 0.1% Hydrocortisone valerato crema, 0.2% Triamcinolone acetonide lozione, 0.1%
6 (bassa potenza)	Alclometasone dipropionato pomata, crema, 0.05% Betametasone valerato lozione, 0.05% Desonide crema, 0.05% Fluocinolone acetonide crema, soluzione, 0.01% Prednicarbato 0.1% crema Triamcinolone acetonide crema, 0.1%
7 (minore potenza)	Dexametasone crema, 0.1% Idrocortisone, 0.5%, 1%, 2.5% Metilprednisolone, 1% Preparazioni topiche con flumetasone, prednisolone

Modificata da : Hengge UR, et al. J Am Acad Dermatol. 2006;54(1):1-15; quiz 16-8 (20).