

**FOCUS ON**

# **LA TERAPIA TOPICA DELLA PSORIASI**

**Camilla Vassallo  
Stefano Veraldi**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

  
**Dovobet**<sup>®</sup> calcipotriolo + betametasone dipropionato  
Unguento 30 g

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ

Dovobet<sup>®</sup> 50 microgrammi/g + 0,5 mg/g unguento

### 2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Calcipotriolo 50 microgrammi/g (come idrato), Betametasone 0,5 mg/g (come dipropionato).

Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento di colore da bianco avorio a giallo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento per via topica della psoriasi volgare cronica a placche, sensibile al trattamento topico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dovobet deve essere applicato sulle lesioni psoriasiche una volta al giorno. La durata consigliata per il trattamento è di 4 settimane. Dopo questo periodo, il trattamento con Dovobet può essere ripetuto sotto controllo medico.

La dose massima giornaliera non deve superare i 15 g, la dose massima settimanale non deve superare i 100 g, e l'area trattata non deve superare il 30% della superficie corporea. L'uso di Dovobet non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità già nota ai principi attivi o a uno degli eccipienti.

Per la presenza di Calcipotriolo, Dovobet è controindicato in pazienti con pregressi disturbi del metabolismo del calcio. Inoltre, data la presenza del corticosteroide, Dovobet è controindicato nelle seguenti condizioni: lesioni cutanee causate da virus (ad esempio, herpes o varicella), infezioni cutanee di tipo micotico o batterico, infezioni da parassiti, manifestazioni cutanee dovute a tubercolosi o a sifilide, rosacea, dermatite periorale, acne volgare, atrofia cutanea, strie, fragilità capillare, ittiosi, acne rosacea, ulcere, ferite, prurito perianale e genitale. Dovobet è controindicato nelle forme di psoriasi guttata, eritrodermica, esfoliativa e pustolosa. Dovobet è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale o epatica.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

Il paziente deve essere istruito ad utilizzare il prodotto in modo corretto evitando l'applicazione o il contatto accidentale con il viso, la bocca, gli occhi ed il cuoio capelluto.

Le mani devono essere lavate dopo ogni applicazione. Evitare il trattamento di più del 30% della superficie corporea. Il rischio di ipercalcemia è minimo quando il farmaco viene utilizzato rispettando i consigli d'uso relativi al calcipotriolo. L'ipercalcemia può verificarsi se si supera la dose massima settimanale (100 g). La calcemia, tuttavia, si normalizza rapidamente con la sospensione del trattamento.

Dovobet contiene uno steroide di classe III (potente), pertanto deve essere evitato un trattamento concomitante con altri steroidi. Gli effetti indesiderati osservati in relazione al trattamento sistemico con corticosteroidi, come la soppressione corticosurrenalica o l'interferenza con il controllo metabolico del diabete mellito, possono verificarsi anche durante il trattamento topico con corticosteroidi, a causa dell'assorbimento sistemico di tali composti.

Devono essere evitati l'applicazione su aree estese di cute lesa, i bendaggi occlusivi, l'applicazione sulle mucose o nelle pieghe cutanee, poiché queste condizioni aumentano l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi. La cute del viso e dei genitali è molto sensibile ai corticosteroidi. Pertanto, si deve evitare il trattamento a lungo termine di queste aree, che dovranno essere trattate solo con corticosteroidi di a più bassa potenza.

Nel caso in cui le lesioni cutanee vadano incontro a sovrainfezione, esse devono essere trattate con terapia antibatterica. Tuttavia, se l'infezione peggiora, il trattamento con corticosteroidi deve essere interrotto. Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi topici vi è il rischio dell'insorgenza di psoriasi pustolosa generalizzata o di effetti rebound quando la terapia viene interrotta. Pertanto occorre continuare il controllo medico nel periodo post trattamento. Con l'uso prolungato vi è un aumentato rischio di effetti indesiderati sia locali che sistemici legati al corticosteroide. Il trattamento deve essere interrotto in caso di effetti indesiderati correlati all'utilizzo a lungo termine del corticosteroide, vedere sezione 4.8.

Può esservi un rischio di effetto rebound al termine di un trattamento a lungo termine con i corticosteroidi. Non vi è alcuna esperienza clinica circa l'uso di questo prodotto sul cuoio capelluto. Inoltre, non ci sono dati circa l'uso concomitante con altri antipsoriasici sia topici che sistemici né con fototerapia.

Durante il trattamento con Dovobet il medico deve consigliare al paziente di limitare o evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, sia naturale che artificiale. Calcipotriolo per via topica deve essere somministrato in concomitanza con l'esposizione a radiazioni UV solo se medico e paziente ritengono che i benefici potenziali siano maggiori dei potenziali rischi (vedere sezione 5.3).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non note.

#### 4.6 Gravidanza e l'allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono dati sufficienti sulla sicurezza d'impiego di Dovobet durante la gravidanza. Studi eseguiti nell'animale con glucocorticosteroidi hanno dimostrato effetti di tossicità fetale (vedi sezione 5.3), tuttavia indagini epidemiologiche non hanno evidenziato anomalie congenite in neonati nati da madri trattate con corticosteroidi durante la gravidanza. Il rischio potenziale per il genere umano non è definito. Pertanto, durante la gravidanza Dovobet deve essere utilizzato solo quando il possibile beneficio ne giustifichi il rischio potenziale.

##### Allattamento

Il Betametasone viene escreto nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche consigliate, si ritiene improbabile il rischio di insorgenza di effetti indesiderati nel lattante. Non vi sono dati circa l'escrezione di Calcipotriolo nel latte materno. Dovobet deve essere somministrato con cautela nelle donne durante il periodo di allattamento al seno. Le pazienti devono essere avvertite di non applicare il prodotto sulla mammella durante il periodo di allattamento al seno.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dovobet non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Molto comuni:	>1/10
Comuni:	>1/100 e <1/10
Non comuni:	>1/1000 e <1/100
Rari:	>1/10.000 e <1/1000
Molto rari:	<1/10.000

Gli studi clinici condotti con Dovobet unguento hanno finora coinvolto più di 2.500 pazienti ed hanno evidenziato che circa il 10% di essi può essere esposto ad effetti indesiderati non seri.

I dati desunti dagli studi clinici e dall'utilizzo post marketing dimostrano che gli effetti indesiderati più comuni sono prurito, rash, sensazione di bruciore della cute. Effetti indesiderati non comuni sono dolore cutaneo o irritazione, dermatite, eritema, esacerbazione della psoriasi, follicolite e modifiche della pigmentazione cutanea nel sito di applicazione. La psoriasi pustolosa è un effetto collaterale raro.

Gli effetti collaterali sono elencati secondo MedDRA SOC ed i singoli effetti vengono indicati partendo dai più comuni

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: prurito, rash, sensazione di bruciore della cute

Non comuni: dolore cutaneo o irritazione, dermatite, eritema, esacerbazione della psoriasi, follicolite, modifica della pigmentazione cutanea nel sito di applicazione

Rari: psoriasi pustolosa

Effetti indesiderati osservati rispettivamente per Calcipotriolo e Betametasone:

##### Calcipotriolo

Le reazioni locali segnalate dopo l'applicazione di Calcipotriolo comprendono rea-

# LA TERAPIA TOPICA DELLA PSORIASI

Camilla Vassallo<sup>1</sup>, Stefano Veraldi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istituto Dermatologico Europeo, Milano,

<sup>2</sup>Istituto di Scienze Dermatologiche, Università di Milano

## La psoriasi

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica molto comune, che coinvolge dal 2 al 4% della popolazione (1). In particolare, la prevalenza nella popolazione adulta italiana è stata stimata pari al 2,7% (2). Studi epidemiologici hanno evidenziato la presenza di una distribuzione bimodale dell'età d'insorgenza della psoriasi, suggerendo la presenza di due tipi di psoriasi, di tipo I, con esordio precoce (<40 anni) associata più spesso ad una storia familiare, ed ad andamento più grave, e di tipo II ad insorgenza oltre i sessant'anni e più spesso localizzata (3). Il modello eziopatogenetico generalmente condiviso pone l'accento sull'interazione tra fattori genetici ed ambientali; da un punto di vista genetico è stato ipotizzato il coinvolgimento di più geni che concorrono nell'indurre un particolare modello di risposta immunologica (T helper 1), risposta legata a fattori scatenanti non noti (4). La risposta immunologica alterata, attraverso un particolare pattern di secrezione di citochine, indurrebbe infiammazione nel derma e, quindi, modificazioni a carico dei cheratinociti, con un aumento dell'attività proliferativa, e conseguente alterazione della differenziazione cheratinocitaria (5). Tra i fattori di rischio non genetici, ne sono stati identificati alcuni statisticamente significativi, in particolare il fumo di sigaretta, la dieta (soprattutto il consumo di alcolici), l'obesità, i traumi fisici ripetuti, eventi stressanti maggiori, alcuni farmaci, alcuni processi infettivi (6). Il 5-15% dei pazienti affetti da psoriasi soffre di forme gravi o complicate, quali la psoriasi cronica a placche estesa, artropatica, eritrodermica o pustolosa diffusa. Ciò significa che la maggioranza dei pazienti presenta forme cliniche localizzate, in particolar modo psoriasi cronica a placche cosiddetta volgare (75%) con localizzazioni tipiche nelle regioni estensorie degli arti, cuoio capelluto, regione sacrale; in minor misura (10%) può coinvolgere le pieghe (psoriasi inversa o delle pieghe) (4).

Meno frequenti le forme guttate, tipiche dell'età pediatrica, e le varianti palmo-plantari, che possono essere ipercheratosiche o pustolose.

## Terapia topica della psoriasi: generalità

L'inquadramento iniziale del paziente (età, sesso, stato di salute, tipo di occupazione, condizioni psico-emotive) unitamente alla valutazione dell'estensione, della localizzazione, della stabilità e della gravità



complessiva della psoriasi, permettono di impostare la gestione clinica del paziente, avendo come obiettivo non solo il trattamento della psoriasi a breve termine, ma anche il controllo della malattia a lungo termine, riducendo l'impatto psico-emotivo della malattia sulle attività quotidiane e sulla vita di relazione, con i minori rischi possibili per la salute generale del paziente. La terapia topica risulta la terapia d'elezione nelle psoriasi localizzate. L'impiego di trattamenti topici può essere in monoterapia o in associazione, allo scopo di rendere sinergica l'efficacia dei singoli principi attivi; questi ultimi sono disponibili in veicoli diversi che verranno scelti in base alle sedi ed al tipo di lesioni da trattare (liquidi per le zone pelose, creme ed emulsio-

ni per lesioni eritematose, unguenti per chiazze-placche ipercheratosiche e desquamanti). I trattamenti topici possono poi essere associati alle terapie sistemiche nelle forme gravi di psoriasi per accelerare la remissione e ridurre la durata della terapia sistemica. Le terapie topiche possono suddividersi in prodotti più recenti, quali steroidi topici, analoghi della vitamina D ed A, la cui efficacia è ben documentata da studi clinici controllati, e che sono caratterizzati da una certa accettabilità cosmetologica, e terapie topiche tradizionali (catrame, ditranolo, cheratolitici quali la vaselina salicilica) sempre valide ma meno ben accette dal paziente (ungono, macchiano, hanno odore sgradevole). Strategie di rotazione delle terapie sono anche state proposte per ottimizzare l'efficacia dei diversi principi attivi. In alcuni studi clinici recenti è anche emerso l'impiego di principi attivi immunomodulatori nati per il trattamento della dermatite atopica, cioè il tacrolimus ed il pimecrolimus, impiegati soprattutto per la psoriasi del volto e delle pieghe, per i quali tuttavia non vi è ancora una indicazione precisa per il trattamento della psoriasi (7). Inoltre, studi comparativi con calcipotriolo e betametasonone non hanno evidenziato una maggior efficacia clinica del tacrolimus (8). Come parte integrante della terapia psoriasica è necessario ricordare gli emollienti, che possono avere effetto cheratolitico, idratante e/o anti-pruriginoso costituendo quindi il completamento della gestione complessiva del paziente psoriasico.

## Catrami

Nel trattamento della psoriasi si distinguono catrami che provengono dalla distillazione del carbon fossile (coaltar), da schisti bituminosi (ittiolo), o da alcuni vegetali (olio di cade) (9). Tra i vari derivati, il coaltar è quello che, diluito in paste ed unguenti, risulta essere efficace anche a lungo termine, sebbene spesso non sia ben accetto da parte dei pazienti a causa del colore nero e del tipico, sgradevole odore (10). L'azione del catrame non è completa-

mente nota ma è stata dimostrata la sua attività anti-proliferativa, molto simile all'effetto degli UVB; tuttavia l'attività del coaltar è certamente più complessa, determinando infatti un noto effetto anti-infiammatorio ed anti-pruriginoso, che viene sfruttato anche negli eczemi cronici (9). Le follicoliti costituiscono l'effetto collaterale più frequente, soprattutto nelle preparazioni in unguento dove coesiste l'effetto occlusivo.

### Ditranolo

Il ditranolo (nel mondo anglosassone noto con il nome di antralina) è un derivato sintetico dell'antracene, derivando originariamente dalla crisarobina, un rimedio vegetale utilizzato anticamente in Sud America e proveniente dalla pianta araroba. Poiché fortemente irritante, può essere impiegato solo a basse concentrazioni e/o in terapia "short contact", cioè applicato per un breve periodo (in genere mezz'ora) (11). Le concentrazioni classiche sono al 0,1, 0,25, 0,5 e 1%. Sebbene sia efficace nelle forme di psoriasi circoscritte, tuttavia poiché colora di marrone cute e tessuti, spesso non è ben tollerata dal paziente. Anch'essa sarebbe dotata di effetto anti-proliferativo, inducendo una perossidazione dei lipidi cheratinocitari con un feed-back inibitorio sui linfociti coinvolti nel processo infiammatorio (12).

### Acido salicilico

L'acido salicilico per uso topico è il cheratolitico più utilizzato (13). Può essere impiegato da solo o, più spesso, in combinazione con altri principi attivi (steroidi, catrami). La concentrazione deve essere almeno al 3% per avere un effetto cheratolitico, ed in genere non supera il 10%. Può essere formulato in crema, lozione, gel od unguento. È necessario impiegarlo con cautela quando applicato su ampie superfici o in pazienti pediatriche, perché può causare salicilismo con sintomi quali il tinnito, nausea, ed iperventilazione. Risulta essere particolarmente utile nella psoriasi ipercheratosica del cuoio capelluto, e nelle forme in placca delle superfici estensorie, e nelle forme palmo plantari non pustolose.

### Emollienti

Sono prodotti che vengono impiegati al fine di ridurre la desquamazione e la xerosi cutanea, e costituiscono una parte importante nella gestione quotidiana del paziente psoriasico (14).

Esistono molti tipi di emollienti con ingredienti assai diversi. Alcuni hanno un documentato effetto cheratolitico, quali gli  $\alpha$ -idrossiacidi (acido lattico, acido tartarico, acido piruvico, acido glicolico), il lattato d'ammonio, e tutti i preparati a base di urea. Altri hanno un effetto prevalentemente idratante, che può essere

o meno su base occlusiva (vaselina alba, olio di vaselina, oli vegetali, lanolina (che può indurre sensibilizzazione, tuttavia), glicerina, ceramidi).

### Corticosteroidi per uso topico

Un'ampia scelta di steroidi topici diversi fra loro per principio attivo e per veicolo si propone nel trattamento della psoriasi localizzata. Gli steroidi topici di media e alta potenza migliorano in tempi brevi la psoriasi, ma non sono indicati in monoterapia a lungo termine. Infatti, tra gli effetti collaterali più temuti si riscontrano atrofia cutanea, ipertricosi, striae distensae, ma soprattutto il rebound clinico talvolta con viraggio della psoriasi volgare in psoriasi pustolosa. L'azione viene potenziata se s'impiegano medicazioni occlusive con polietilene o idrocolloidi.

### Retinoidi topici (tazarotene)

Il tazarotene, retinoide acetilenico, allo 0,05-0,1% applicato 1 volta al dì ha dimostrato in studi clinici una maggiore efficacia rispetto a placebo, nella psoriasi in chiazze.

Agisce sui cheratinociti determinando un'inibizione della proliferazione e favorendone la maturazione, ma avrebbe anche un'azione anti-infiammatoria. Un certo grado d'irritazione perilesionale è pressoché costante, per cui è stata proposta una terapia "short contact" similmente al ditranolo (15).

La combinazione con terapia steroidea dà dei risultati migliori a lungo termine.

Recentemente è stato proposto nella terapia della psoriasi ungueale. Il farmaco è controindicato nella donna in età fertile che non adotti un'adeguata contraccezione.

### Analoghi della vitamina D

#### Calcipotriolo

È un analogo sintetico della vitamina D3, con marcata attività sulla regolazione del processo maturativo cellulare. In particolare è in grado d'inibire la proliferazione dei cheratinociti e di stimolarne la differenziazione terminale, attraverso un'azione antinfiammatoria ed immunomodulante, favorendo l'apoptosi sia dei cheratinociti che dei linfociti coinvolti nel processo infiammatorio (16). Il farmaco (50  $\mu$ g/g in crema, unguento e lozione), applicato due volte al giorno senza occlusione è efficace e ben tollerato nella psoriasi in chiazze e del cuoio capelluto, con risultati sovrapponibili ad un corticosteroide di media potenza, e superiori a ditranolo, coaltar e altri analoghi della vitamina D3 (17). Può essere utilizzato in associazione ad altre terapie, quali la fototerapia, dove è stata dimostrata un'attività sinergica (18).

Il principale effetto collaterale è legato ad una

blanda irritazione, che si osserva soprattutto al volto ed alle pieghe e nei pazienti pediatrici, dove è consigliabile la formulazione in crema, meglio tollerata. La dose consigliata è non oltre 100 grammi di prodotto alla settimana, per evitare alterazioni della calcemia.

#### Tacalcitolo

È un altro analogo sintetico della vitamina D3 con un meccanismo d'azione simile al calcipotriolo. Il farmaco (4  $\mu$ g/g), nel trattamento della psoriasi in chiazze, a fronte di una tollerabilità sovrapponibile a quella di calcipotriolo, ha dimostrato un'efficacia minore (19).

#### Calcitriolo

È la forma attiva della vitamina D3. Come il calcipotriolo inibisce la proliferazione dei cheratinociti e ne stimola la maturazione terminale unitamente ad un'attività blandamente immunosoppressiva. Il farmaco impiegato 2 volte al dì si è dimostrato sicuro ed efficace.

### Calcipotriolo-betametasona dipropionato

L'associazione preconstituita dei due principi attivi, il calcipotriolo e il betametasona dipropionato caratterizzati da un diverso meccanismo d'azione, risulta essere sinergica ed efficace: il calcipotriolo inibisce la proliferazione dei cheratinociti e ne aumenta la differenziazione, mentre il betametasona dipropionato è un corticosteroide fluorurato di media potenza in grado di ridurre i mediatori dell'infiammazione, quali prostaglandine e leucotrieni, e di inibire la produzione di citochine da parte delle cellule infiammatorie.

Numerosi studi clinici hanno indicato come l'uso combinato di calcipotriolo e corticosteroidi sia superiore ai singoli trattamenti in termini di rapidità di miglioramento della psoriasi, efficacia e tollerabilità (20-22).

In particolare più di 4.200 pazienti affetti da psoriasi sono stati trattati con l'associazione fissa calcipotriolo-betametasona dipropionato unguento (*Dovobet*<sup>®</sup>) in studi internazionali, multicentrici, randomizzati in doppio cieco (23-26). Tali studi hanno valutato come end point principale l'indice della estensione e della gravità delle lesioni, il PASI' (*Psoriasis Area Severity Index*), indice internazionalmente riconosciuto nella valutazione della gravità clinica della psoriasi.

In un primo studio, condotto su 1.106 pazienti e durato 4 settimane, l'associazione calcipotriolo-betametasona si è dimostrata più efficace rispetto ai singoli componenti, tutti somministrati 2 volte al giorno, con una riduzione del punteggio PASI; le differenze hanno raggiunto la significatività statistica a partire dalla prima settimana di trattamento (23).

In un altro studio realizzato su 1.603 pazienti, l'associazione calcipotriolo-betametasona è

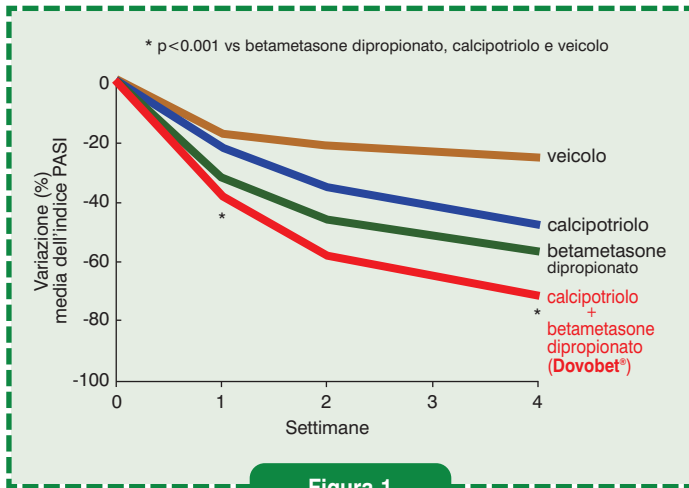


Figura 1

Riduzione del PASI significativamente superiore per calcipotriolo-betametasone dipropionato rispetto a calcipotriolo e betametasone dipropionato fin dalla prima settimana di trattamento, con riduzione del 70% a 4 settimane. (Kaufmann R et al. Dermatology 2002)

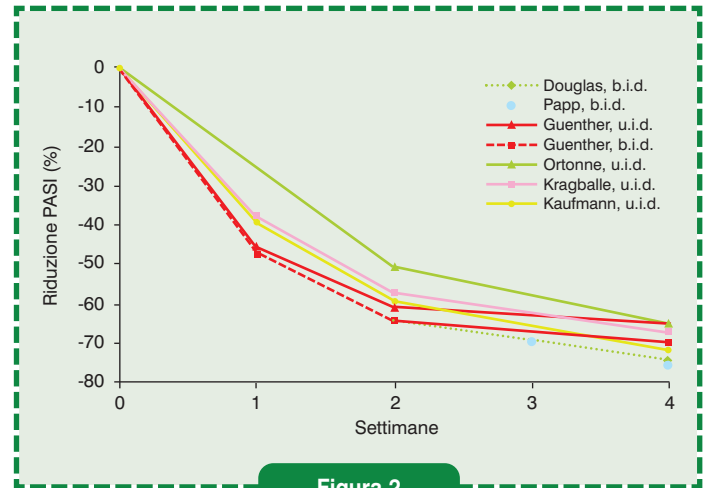


Figura 2

Variazione del PASI nei pazienti trattati con calcipotriolo-betametasone dipropionato una/due volte al giorno. Tutti gli Autori, con studi diversi ed in tempi diversi, hanno raggiunto gli stessi risultati in termini di riduzione percentuale del PASI. (Kragballe K, van de Kerkhof PCM. JEADV 2006)

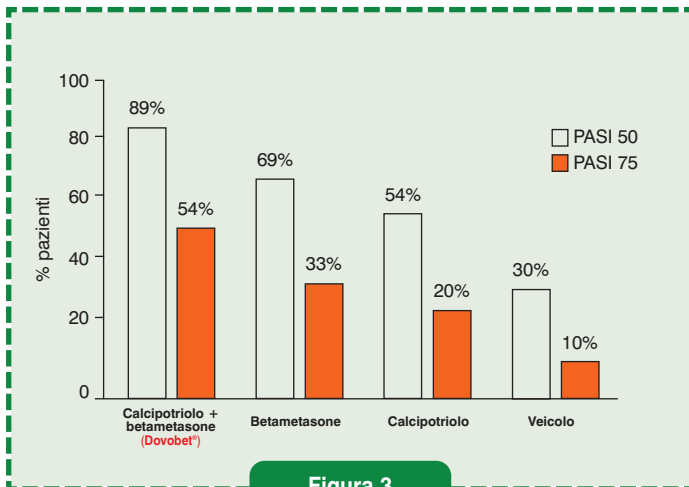


Figura 3

Pazienti con psoriasi severa (severità al basale definita da PASI ≥17) che hanno raggiunto il PASI 50 e il PASI 75 dopo 4 settimane di trattamento. (Anstey AV, Kragballe K. Int J Dermatol 2006)

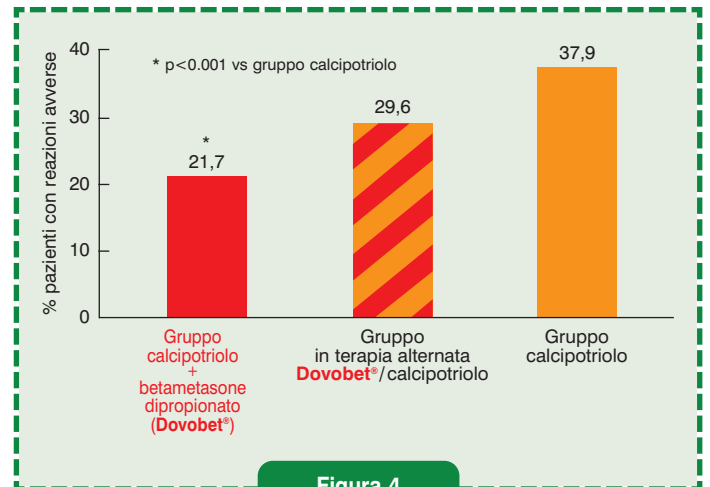


Figura 4

Nel trattamento a lungo termine (52 settimane) l'associazione calcipotriolo-betametasone dipropionato è meglio tollerata di altre terapie topiche. (Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. Br J Dermatol. 2006)

stata confrontata con i singoli componenti attivi e con il veicolo, applicati una volta al giorno per 4 settimane, evidenziando una più elevata efficacia e rapidità d'azione clinica (24): infatti con l'associazione la riduzione del punteggio PASI è risultata significativamente maggiore già dopo una settimana e questo favorevole andamento si è protratto, incrementandosi, per tutta la durata del trattamento (24) (Figura 1).

Tutti gli studi clinici finora compiuti hanno mostrato costanza nei risultati, indicando che con un'applicazione giornaliera dell'associazione calcipotriolo-betametasone la riduzione media del PASI è del 38-45% dopo una settimana, e del 65-71% dopo 4 settimane di trattamento (27) (Figura 2). È da sottolineare che in ogni singolo studio la riduzione del PASI ottenuta con l'associazione è risultata significativamente maggiore

(sempre p <0,001) di quella fatta registrare dai principi attivi applicati in monoterapia (27). L'analisi combinata dei singoli studi ha anche messo in luce che l'efficacia dell'associazione calcipotriolo-betametasone dipropionato è indipendente dalla gravità della psoriasi, dal momento che i miglioramenti rilevati nelle forme lievi-moderate sono riscontrabili anche in quelle severe (28, 29) (Figura 3). Di particolare rilievo è inoltre la recente osservazione che il miglioramento del quadro clinico indotto dall'associazione calcipotriolo-betametasone esercita anche un miglioramento della qualità di vita dei pazienti psoria-

<sup>1</sup>Indice PASI (Psoriasis Area Severity Index) viene calcolato attraverso una specifica formula assegnando dei punteggi per eritema, infiltrazione, desquamazione e superficie corporea interessata (tronco, arti superiori, arti inferiori). Il risultato del PASI ha quindi un significato clinico (PASI < 3 = Psoriasi lieve, 3 < PASI < 15 = Psoriasi moderata, PASI > 15 = Psoriasi grave).

sici (misurata con Skindex-29) e che tale favorevole impatto è significativamente superiore a quello fatto registrare dal solo calcipotriolo (30).

Gli studi clinici condotti hanno evidenziato la buona tollerabilità dell'associazione calcipotriolo-betametasona. Gli effetti collaterali riportati, sebbene simili a quelli descritti per i singoli componenti, sono risultati per la numerosità significativamente minori rispetto a calcipotriolo e simili in confronto a betametasona dipropionato (31).

L'incidenza delle reazioni avverse lesionali e perilesionali durante le prime quattro settimane di trattamento è apparsa significativamente inferiore rispetto a quella di calcipotriolo (6% vs 11,4%;  $p = 0,003$ ) (24) e di tacalcitolo (2,9% vs 11,8%;  $p < 0,001$ ) (32).

Il più frequente effetto collaterale lesionale/perilesionale è stato il prurito, riportato nel 2,6% dei pazienti trattati in monosomministrazione giornaliera (31).

Il profilo di tollerabilità a lungo termine dell'associazione calcipotriolo-betametasona dipropionato è stato recentemente indagato in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, effettuato su 634 pazienti con psoriasi volgare di gravità almeno moderata (33).

I pazienti sono stati trattati al bisogno per 52 settimane con tre modalità terapeutiche secondo il seguente schema posologico:

- Gruppo calcipotriolo-betametasona dipropionato;
- Gruppo in terapia alternata:
  - 4 settimane con calcipotriolo-betametasona dipropionato
  - 4 settimane con calcipotriolo
- Gruppo calcipotriolo.

I risultati hanno mostrato che calcipotriolo-betametasona dipropionato in monoterapia possiede una miglior tollerabilità rispetto alle altre modalità di trattamento studiate (Figura 4).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali conseguenti all'uso prolungato dei corticosteroidi, lo studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra il gruppo calcipotriolo-betametasona dipropionato e il gruppo calcipotriolo. In conclusione questi risultati segnalano la possibilità di poter utilizzare con sicurezza l'associazione calcipotriolo-betametasona al bisogno nel lungo periodo (33). Nella pratica clinica, la dose massima giornaliera non deve superare i 15 grammi, quella settimanale i 100 grammi e la gravità della psoriasi non dovrebbe condizionare la scelta di questo trattamento, che comunque può essere adottato anche in associazione ad altre terapie (fototerapia, terapie sistemiche). L'associazione preconstituita calcipotriolo-betametasona dipropionato (Dovobet®) nel formato da 30 g. è stata recentemente inserita tra i farmaci di fascia A (totalmente rimborsabili dal SSN).

## Bibliografia essenziale

1. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007; 143:1559-65.
2. Naldi L, Colombo P, Placchisi EB, et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology* 2004; 208:38-42.
3. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, et al. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology.* 1993; 186:181-6.
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007; 25:535-46.
5. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 33:45-56.
6. Naldi L, Chatenoud L, Belloni A et al. Medical history, drug exposure and the risk of psoriasis. Evidence from an Italian case-control study. *Dermatology.* 2008; 216:125-30.
7. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology.* 2007; 215 Suppl 1:45-54.
8. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol.* 2006; 142:1138-43.
9. Roelofzen JH, Aben KK, van der Valk PG, et al. Coal tar in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18:329-34.
10. Sharma V, Kaur I, Kumar B. Calcipotriol versus coal tar: a prospective randomized study in stable plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2003; 42:834-8.
11. Kucharekova M, Lieffers L, van de Kerkhof PC, et al. Dithranol irritation in psoriasis treatment: a study of 68 inpatients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19:176-9.
12. Peus D, Beyerle A, Rittner HL, et al. Anti-psoriatic drug anthralin activates JNK via lipid peroxidation: mononuclear cells are more sensitive than keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2000; 114:688-92.
13. Lewohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999; 38:16-24.
14. Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008; 21:75-80.
15. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, et al. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2006; 212:235-7.
16. El-Domyati M, Barakat M, Abdel-Razek R, et al. Apoptosis, P53 and Bcl-2 expression in response to topical calcipotriol therapy for psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007; 46:468-74.
17. Segært S, Duvold LB. Calcipotriol cream: a review of its use in the management of psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17:327-37.
18. Adachi Y, Uchida N, Matsuo T, et al. Clinical effect of vitamin D3 analogues is not inactivated by subsequent UV exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008; 24:16-8.
19. Veien NK, Bjerke JR, Rossmann-Ringdahl I, et al. Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol. A double-blind trial. *Br J Dermatol.* 1997; 137:581-6.
20. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998; 139:649-54.
21. Singh S, Reddy DC, Pandey SS. Topical therapy for psoriasis with the use of augmented betamethasone and calcipotriene on alternate weeks. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:61-5.
22. Lewohl M, Siskin SB, Epinetto W, et al. A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:268-9.
23. 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.
24. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205:389-93.



**Scripta MEDICA**

**Direttore Responsabile**  
Pietro Cazzola

**Direzione Generale**  
Armando Mazzù

**Direzione Marketing**  
Antonio Di Maio

**Consulenza Grafica**  
Piero Merlini

**Impaginazione**  
Clementina Pasina

**Registrazione**  
Tribunale di Milano n.383  
del 28/05/1998

Iscrizione al Registro Nazionale  
della Stampa n.10.000

**Redazione e Amministrazione**  
Scripta Manent s.n.c.  
Via Bassini, 41 - 20133 Milano  
Tel. 0270608091 - 0270608060  
Fax 0270606917  
E-mail: scriman@tin.it

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie.  
L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.

25. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone (once or twice daily) compared with calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2002; 147:316-23.
26. 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
27. Kragballe K, van de Kerkhof PC. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:39-44.
28. Anstey AV, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. *Int J Dermatol.* 2006; 45:970-5.
29. van de Kerkhof PC, Wasel N, Kragballe K, et al. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology.* 2005; 210:294-9.
30. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, et al. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18:361-5.
31. Charakida A, Dadzie O, Teixeira F, et al. Calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7:597-606.
32. 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.
33. 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.



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

# Dovobet®

calcipotriolo + betametasona dipropionato  
Unguento 30 g

zioni nel sito di applicazione, prurito, irritazione cutanea, sensazione di bruciore o di puntura, cute secca, eritema, rash, dermatite, eczema, aggravamento della psoriasi, fotosensibilizzazione e reazioni di ipersensibilità, inclusi casi molto rari di angioedema e edema facciale.

Effetti sistemici quali ipercalcemia ed ipercalciuria, possono comparire molto di rado in seguito all'applicazione topica (vedere la Sezione 4.4).

### Betametasona (come dipropionato)

Questo prodotto contiene un corticosteroide potente.

Le reazioni locali segnalate dopo applicazione topica, specie se prolungata, comprendono atrofia cutanea, telangiectasie, strie, follicolite, ipertricosi, dermatite periorale, dermatite allergica da contatto, depigmentazione cutanea, milio colloideale. Durante il trattamento della psoriasi vi è il rischio che insorga una psoriasi pustolosa generalizzata. Gli effetti sistemici dovuti a uso topico di corticosteroidi sono rari negli adulti, tuttavia essi possono essere gravi. Possono verificarsi soppressione corticosurrenalica, cataratta, ed aumento della pressione intraoculare, in particolare dopo trattamento prolungato. Gli effetti collaterali di tipo sistemico sono più frequenti se viene praticato il bendaggio occlusivo e se l'applicazione viene fatta sulle pieghe cutanee o su aree cutanee estese e nel caso di trattamenti prolungati (vedi sezione 4.4).

### 4.9 Sovradosaggio

L'impiego al di sopra della dose consigliata può provocare un aumento della calcemia che dovrebbe rapidamente scomparire dopo sospensione del trattamento.

L'uso di corticosteroidi topici prolungato in modo eccessivo può sopprimere le funzioni dell'asse ipofisi-surrene con una conseguente insufficienza surrenalica secondaria che di solito è reversibile. In questi casi è indicato un trattamento sintomatico. In caso di tossicità cronica, il trattamento con corticosteroidi deve essere sospeso gradualmente.

A causa di un uso non corretto, un paziente con psoriasi eritrodermica estesa, trattata con 240 g alla settimana di Dovobet unguento (dose massima settimanale 100 g, vedi punti 4.2 e 4.4) per 5 mesi ha sviluppato una sindrome di Cushing e psoriasi pustolosa dopo la brusca interruzione del trattamento.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

#### D05AX52 Calcipotriolo, associazioni.

Calcipotriolo è un analogo della vitamina D. I dati ottenuti in vitro fanno ritenere che Calcipotriolo induca la differenziazione e inibisca la proliferazione dei cheratinociti. Questo è il meccanismo di base ipotizzato per spiegare la sua efficacia clinica nella psoriasi.

Come gli altri corticosteroidi topici, betametasona dipropionato ha attività anti-infiammatoria, antipruriginosa, vasocostrittiva ed immunosoppressiva senza essere comunque in grado di risolvere la condizione patologica di base. Con l'occlusione, l'efficacia può essere accresciuta per effetto della maggior penetrazione nello strato corneo (di circa 10 volte).

In relazione a ciò, aumenterà l'incidenza di effetti indesiderati. L'esatto meccanismo con cui si esplica l'attività antinfiammatoria dei corticosteroidi topici non è stato completamente accertato.

Uno studio clinico di valutazione della sicurezza su 634 pazienti psoriasici ha valutato l'uso di cicli ripetuti di Dovobet applicato 1 volta al giorno, come richiesto, sia da solo che alternato a Daivonex, fino a 52 settimane, in confronto a Daivonex, utilizzato da solo per 48 settimane dopo un ciclo iniziale di Dovobet. Effetti indesiderati sono stati riportati dal 21,7% dei pazienti del gruppo Dovobet, dal 29,6% del gruppo Dovobet/Daivonex e dal 37,9% del gruppo Daivonex.

Le reazioni avverse segnalate da più del 2% dei pazienti trattati con Dovobet sono state prurito (5,8%) e psoriasi (5,3%). Gli eventi avversi, possibilmente correlati ad un utilizzo a lungo termine di corticosteroidi, sono stati segnalati dal 4,8% dei pazienti del gruppo Dovobet, dal 2,8% dei pazienti del gruppo Dovobet/Daivonex e dal 2,9% del gruppo Daivonex.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi clinici effettuati con unguento radiomarcato hanno dimostrato che nell'uomo l'assorbimento sistemico di Calcipotriolo e di Betametasona a partire da Dovobet è inferiore all'1% della dose applicata (2,5 g) su cute integra (625 cm<sup>2</sup>) per 12 ore. L'applicazione sulle lesioni psoriasiche e in condizioni di bendaggio occlusivo può aumentare l'assorbimento dei corticosteroidi topici.

L'assorbimento attraverso cute lesa è circa del 24%. Il legame con le proteine plasmatiche è circa del 64%, e l'eliminazione plasmatica dopo somministrazione endovenosa avviene con un'emivita di 5-6 ore. Poiché nel derma, dopo applicazione topica, si forma una sacca di deposito, l'eliminazione a questo livello è nell'ordine alcuni giorni. Il Betametasona viene metabolizzato in particolare a livello epatico, ma anche nel rene a glucuronide ed esteri di solfato. L'escrezione avviene attraverso l'urina e le feci.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi negli animali hanno dimostrato che i corticosteroidi possono indurre tossicità fetale (palatoschisi, malformazioni scheletriche). In studi di tossicità fetale condotti su ratti con somministrazione orale a lungo termine di corticosteroidi, sono state segnalate un prolungamento del tempo di gestazione e un travaglio prolungato e difficoltoso. Inoltre, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza della prole, una riduzione del loro peso corporeo alla nascita e una maggiore difficoltà nell'acquisire peso in seguito.

Non è stato rilevato alcun danno sulla fertilità. La rilevanza di questi risultati per l'uomo rimane sconosciuta. Uno studio di cancerogenicità cutanea condotto nel topo non ha evidenziato particolari rischi per l'uomo.

In uno studio in cui topi nudi albi sono stati ripetutamente esposti sia a radiazioni ultraviolette (UV) sia ad applicazioni topiche di calcipotriolo per 40 settimane a dosi corrispondenti a 9, 30 e 90 µg/m<sup>2</sup>/die (equivalenti rispettivamente a 0,25, 0,84, 2,5 volte la dose massima giornaliera raccomandata per un adulto di 60 kg), è stata osservata una riduzione del tempo di esposizione a radiazioni UV necessario per indurre la formazione di tumori della cute (dato statisticamente significativo solo nei maschi), suggerendo che il calcipotriolo possa accrescere l'effetto delle radiazioni UV nell'indurre tumori cutanei. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Nessuno studio di cancerogenicità o di fotocancerogenicità è stato effettuato con betametasona dipropionato.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Paraffina liquida, Polioisopropilene-15-stearil-etero, α-tocoferolo, Paraffina morbida bianca.

### 6.2 Incompatibilità

Non deve essere miscelato con altri farmaci.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni a prodotto integro.  
Validità dopo l'apertura: 12 mesi.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubi di epossifenolo laminato di alluminio con tappo a vite in polietilene. Contenuto del tubo 30 g - 25,26 ? (Classe A - RR).

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione (e per lo smaltimento)

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharmaceutical Products, 55 Industriparken - 2750 Ballerup (DK).

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 g unguento - tubo in Alluminio, A.I.C. n. 035675038/M

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 Giugno 2003 / 15 Marzo 2006.

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2007.

*Libertà  
sulla tua pelle*

Il trattamento veloce ed efficace  
contro la psoriasi

  
GRÜNENTHAL  
www.grunenthal.it



**Classe A**

**Dovobet<sup>®</sup>**

calcipotriolo + betametasone d'ipropionato

**Unguento 30 g**