



www.farmacam.com.br



Comprar
AGORA!

CLASCOTERONE

A MAIS NOVA TERAPIA PARA O
TRATAMENTO DA ACNE

LITERATURA

Acne é a oitava doença mais prevalente no mundo e afeta mais de 640 milhões de pessoas em todo o mundo. Seu início acne geralmente coincide com alterações hormonais da puberdade e a condição afeta aproximadamente 85% dos adolescentes e adultos jovens de 12 a 25 anos.

No entanto, a acne também pode persistir ou se desenvolver durante a idade adulta. Novas inovações terapêuticas para o tratamento da acne têm sido escassas nos últimos anos, sem nenhum novo mecanismo de ação introduzido e aprovado pela FDA desde a isotretinoína em 1982. Trata-se de uma condição multifatorial caracterizada por excesso de produção de sebo, hiperqueratinização epitelial, cutibacterium acnes colonização na unidade pilosebácea e inflamação.

De acordo com a literatura, os receptores androgênicos (ARs) são expressos em toda a pele e são encontrados, principalmente, nas glândulas sebáceas, nos sebócitos e nas células da papila dérmica. Os andrógenos (testosterona e dihidrotestosterona) interagem com os ARs localizados no folículo pilosebáceo. Resultando em aumento da produção de sebo e também aumento da queda capilar.

Clascoterona é um novo inibidor tópico de receptores de andrógenos para uma terapia de primeira classe para o tratamento de acne em pacientes de ambos os sexos acima de 12 anos de idade. Sua utilização é realizada em cremes à 1% e possui um mecanismo de primeira classe para atingir os receptores androgênicos na acne vulgar.



www.farmacam.com.br



NOME QUÍMICO:

Cortexolona 17 α -propionato

SINÔNIMO:

Clascoterone, CB-03-01, Cortexolona 17 α -fa-propionat, Pregn-4-eno-3,20-diona, 17,21-di-hidroxi-, 17-propionato.

CLASSE TERAPÊUTICA:

Antiacne.
Antagonista de androgênio tópico e periféricamente seletivo.

DOSE USUAL:

Creme 1% – até duas vezes ao dia.

INDICAÇÕES:

Clascoterona é um inibidor do receptor androgênico indicado para o tratamento tópico da acne vulgar

BENEFÍCIOS:

Tratamento da acne;
Uniformização da pele;
Redução da oleosidade cutânea; Inibe efeitos dos hormônios androgênicos nas células das glândulas sebáceas;
Reduz significativamente lesões inflamatórias e não inflamatórias.



MECANISMO DE AÇÃO

Estudos sugerem que a clascoterona compete com andrógenos, especificamente DHT, pelo receptor de andrógeno, inibindo assim a sinalização a jusante de vias acnegênicas. A transcrição reduzida de genes responsivos a andrógenos inibe a produção de sebo e a ativação de vias inflamatórias, incluindo aqueles envolvidos na síntese de citocinas pró-inflamatórias. Desta forma, a clascoterona tem como alvo mais de uma via acnegênica. A clascoterona tem como alvo os receptores androgênicos no local da aplicação e é rapidamente metabolizada para uma forma inativa, limitando assim a atividade sistêmica.

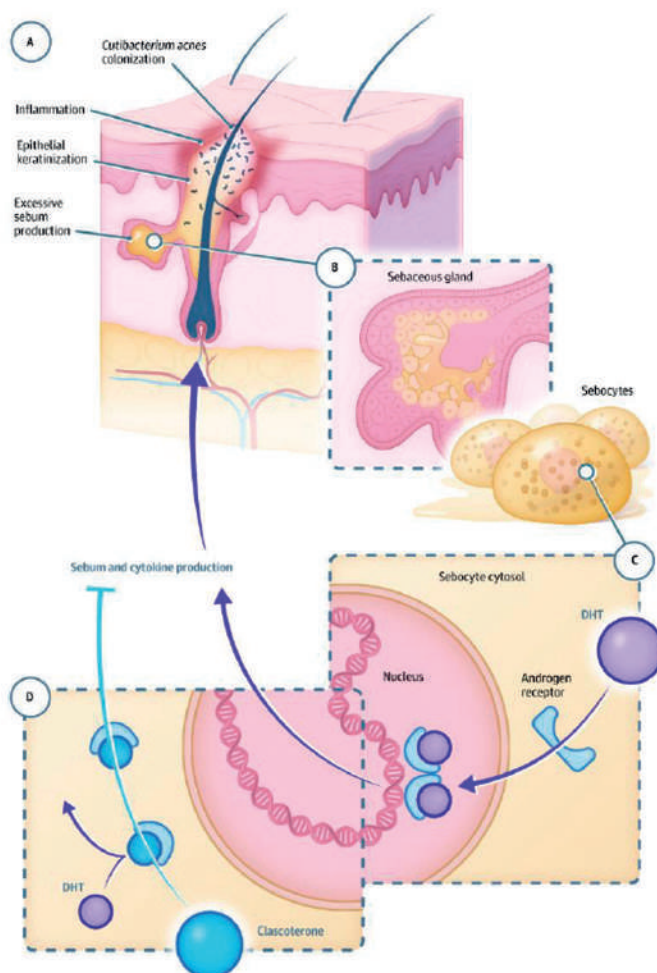


Figura 1 - Mecanismo de ação proposto da clascoterona A, a acne é caracterizada por hiperqueratinização epitelial, produção excessiva de sebo, colonização da unidade pilossebácea por *Cutibacterium acnes* e inflamação. B, Dentro da glândula sebácea, os sebócitos convertem moléculas precursoras em andrógenos, incluindo diidrotestosterona (DHT). C, Dentro dos sebócitos, o DHT se liga a receptores androgênicos no citosol. Na ligação, o complexo receptor de andrógeno DHT dimeriza e se transloca para o núcleo. Lá, influencia a transcrição de genes envolvidos na patogênese da acne, incluindo sebo e produção de citocinas inflamatórias. D, Clascoterone, aplicado topicamente na pele, liga-se ao receptor androgênico com alta afinidade no local de aplicação, competindo com DHT. Os resultados de estudos in vitro sugerem que limita o efeito do DHT na transcrição de genes que modulam a produção de sebo e a inflamação.



FARMACOCINÉTICA

Absorção

Após o tratamento tópico de Clascoterona creme por 2 semanas com uma dose média de aproximadamente 6 gramas aplicada duas vezes ao dia a indivíduos adultos com acne vulgar moderada a grave ($n=20$), as concentrações sistêmicas de clascoterona estavam em estado no Dia 5. No Dia 14, a concentração plasmática média + SD máxima (C_{max}) foi de 4,5 - 2,9 ng/mL, a área média + SD sob a concentração plasmática - tempo sobre a dosagem intervalo (AUC) foi $37,1 \pm 22,3 \text{ h} \cdot \text{ng}/\text{mL}$ e a média = média SD concentração plasmática (C) foi de $3,1 \pm 1,9 \text{ ng}/\text{mL}$

Distribuição

A ligação da Clascoterona às proteínas plasmáticas é de 84% a 89% e é independente das concentrações, in vitro.

Metabolismo

Após o tratamento tópico com Clascoterona creme, as concentrações plasmáticas de cortexolona, um possível metabólito primário de Clascoterona, foram detectáveis e geralmente abaixo ou perto do limite inferior de quantificação (0,5 ng/mL) em indivíduos >12 anos de idade com acne vulgar. O estudo in vitro indicou que a incubação de 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ de clascoterona com hepatócitos humanos criopreservados gerou cortexolona como o possível metabólito primário e outros metabólitos não identificados, incluindo metabólitos conjugados

Excreção

A excreção de clascoterona não foi totalmente caracterizada em humanos.



ESTUDOS

Eficácia e segurança do creme tópico de clascoterona, 1%, para tratamento em pacientes com acne facial: ensaios clínicos randomizados de duas fases 3.

A acne é uma condição comum e multifatorial da pele, e os tratamentos com novos mecanismos têm sido indescritíveis. O objetivo deste estudos foi avaliar a segurança e eficácia do creme de clascoterona, 1%, um novo inibidor tópico de receptores androgênicos, em 2 ensaios clínicos randomizados de fase 3. Dois estudos de fase 3 idênticos, multicêntricos, randomizados, controlados por veículo, duplo-cegos, realizados de novembro de 2015 a abril de 2018, avaliaram a eficácia e a segurança do uso de creme de clascoterona, 1%, em homens e não grávidas mulheres de 9 anos ou mais com acne facial moderada ou grave, conforme pontuado na escala de Avaliação Global do Investigador. Os participantes foram inscritos se tivessem 30 a 75 lesões inflamatórias e 30 a 100 lesões não inflamatórias. Os pacientes foram randomizados para tratamento com creme de clascoterona a 1% ou creme veículo e aplicado aproximadamente 1 g em toda a face duas vezes ao dia por 12 semanas. Os principais resultados mostraram que o sucesso do tratamento foi definido como uma pontuação de avaliação global do investigador de 0 (limpo) ou 1 (quase claro) e uma melhora de 2 graus ou superior em relação à linha de base e alteração absoluta da linha de base nas contagens de lesões não inflamatórias e inflamatórias na semana 12. As medidas de segurança incluíram frequência e gravidade de eventos adversos.

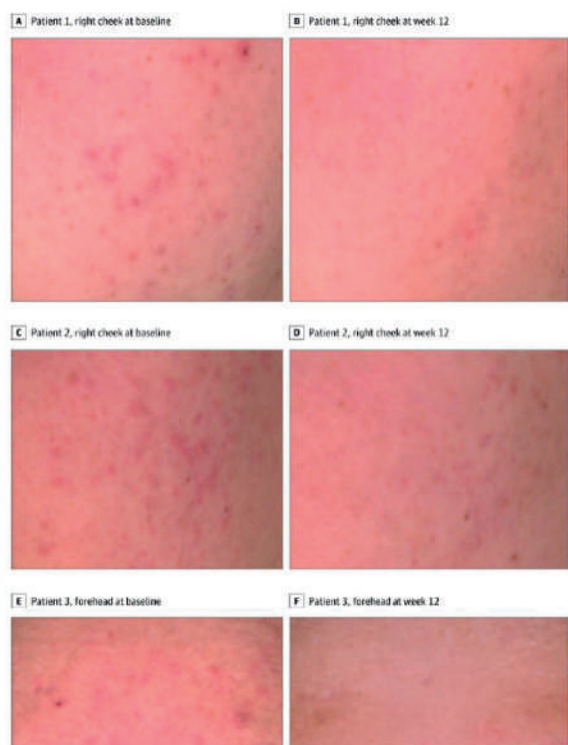


Figura 3. Melhoria da acne em pacientes tratados com creme tópico de clascoterona, 1%, duas vezes ao dia por 12 semanas. Fotografias representativas de 3 pacientes, homens e mulheres, na linha de base e na semana 12.



ESTUDOS

Um total de 1.440 pacientes foram randomizados em 2 estudos. No CB-03-01/25, 353 participantes foram randomizados para tratamento com creme de clascoterona, 1% (média [intervalo] de idade, 18,0 [10-58] anos; 221 [62,6%] do sexo feminino), e 355 participantes foram randomizados para tratamento com creme veículo (média [intervalo] de idade, 18,0 [9-50] anos; 215 [60,6%] do sexo feminino); no CB-03-01/26, 369 participantes foram randomizados para tratamento com creme de clascoterona, 1% (média [intervalo] de idade, 18,0 [10-50] anos; 243 [65,9%] do sexo feminino), e 363 participantes foram randomizados para tratamento com creme veículo (média [intervalo] de idade, 18,0 [intervalo, 11-42] anos; 221 [60,9%] do sexo feminino).

Na semana 12, as taxas de sucesso do tratamento em CB-03-01/25 e CB-03-01/26 com creme de clascoterona, 1%, foram de 18,4% (estimativa pontual, 2,3; IC 95%, 1,4-3,8; $P < .001$) e 20,3% (estimativa pontual, 3,7; IC 95%, 2,2-6,3; $P < .001$) vs 9,0% e 6,5% com veículo, respectivamente.

Na semana 12, tanto no CB-03-01/25 quanto no CB-03-01/26, o tratamento com creme de clascoterona, 1%, resultou em uma redução significativa nas lesões não inflamatórias absolutas da linha de base para -19,4 (diferença de estimativa pontual, -6,4; IC 95%, -10,3 a -2,6; $P < 0,001$) e -19,4 (diferença de estimativa pontual, -8,6; IC 95%, -12,3 a -4,9; $P < 0,001$) vs -13,0 e -10,8 com veículo, respectivamente, bem como uma redução nas lesões inflamatórias da linha de base para -19,3 (diferença de estimativa pontual, -3,8; IC 95%, -6,4 a -1,3; $P < 0,001$) e -20,0 (diferença de estimativa pontual, -7,4; IC 95%, -9,8 a -5,1; $P < 0,001$) vs -15,5 e -12,6 com veículo, respectivamente. As taxas de eventos adversos foram baixas e principalmente leves; a reação cutânea local predominante foi traço ou eritema leve.

Concluiu-se que o uso de creme de clascoterona, 1%, para tratamento da acne parece demonstrar eficácia e segurança favoráveis com baixas taxas de eventos adversos.



ESTUDOS

Clascoterona é um novo antagonista do receptor de andrógeno que inibe a produção de lipídios e citocinas inflamatórias de sebócitos *in vitro*.

Clascoterona é um novo antagonista de androgênio tópico que está sendo analisado por sua capacidade de tratar a acne. A patogênese da acne é atribuída a múltiplos fatores, incluindo produção alterada de sebo, processos inflamatórios, desregulação do microambiente hormonal e proliferação da bactéria comensal da pele, *Propionibacterium acnes* (P. acnes).

Os andrógenos induzem a proliferação e diferenciação dos sebócitos (células que compõem a glândula sebácea), ajudam a regular a síntese dos lipídios que são incorporados ao sebo e estimulam a produção de citocinas que são encontradas nas lesões inflamatórias da acne. Vários estudos estabeleceram que a clascoterona é um potente antiandrogênico, bem tolerado e com atividade tópica seletiva. Sua potência como terapêutico da acne está sendo analisada atualmente em um grande ensaio clínico de fase 3.

Esse estudo elucidou pela primeira vez o mecanismo de ação da clascoterona. A clascoterona se liga ao receptor de andrógeno (AR) com alta afinidade *in vitro*, inibe a transcrição regulada por AR em uma linhagem celular repórter e antagoniza a produção de lipídios e citocinas inflamatórias reguladas por andrógenos de maneira dose-dependente em sebócitos primários humanos. Em particular, quando comparada a outro antagonista de AR, a espironolactona, a clascoterona foi significativamente melhor em inibir a síntese de citocinas inflamatórias a partir de sebócitos. Inibem a transcrição regulada por AR em uma linha celular repórter e antagonizam a produção de lipídios e citocinas inflamatórias reguladas por andrógenos de uma maneira dependente da dose em sebócitos primários humanos.

Em particular, quando comparada a outro antagonista de AR, a espironolactona, a clascoterona foi significativamente melhor em inibir a síntese de citocinas inflamatórias a partir de sebócitos. Portanto, a clascoterona pode ser uma excelente candidata a ser o primeiro antiandrógeno tópico para tratar a acne. Portanto, a clascoterona pode ser uma excelente candidata a ser o primeiro antiandrógeno tópico para tratar a acne.



ESTUDOS

Perfil farmacocinético, segurança e tolerabilidade da clascoterona creme tópico, 1% em indivíduos com acne vulgar: um estudo aberto de fase 2^a.

Clascoterona creme a 1%, um inibidor tópico do receptor androgênico (AR) sob investigação para o tratamento da acne vulgar, é rapidamente metabolizado em cortexolona no plasma humano. Os objetivos primários deste estudo foram determinar as propriedades farmacocinéticas (PK) e o potencial de supressão adrenal do creme tópico de clascoterona, 1% em indivíduos com acne vulgar. Desenho do estudo: Foi um estudo aberto, multicêntrico em 42 indivíduos ≥ 12 anos de idade com acne moderada a grave (Grau 3-4 na Avaliação Global do Investigador [IGA]), na face, tórax e/ou ou volta. A Coorte 1 (>18 anos de idade) e a Coorte 2 (12-18 anos) aplicaram creme tópico de clascoterona, 1%, duas vezes ao dia (BID) por 14 dias. Os endpoints primários de segurança incluíram a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) à cosintropina por meio de um teste de estimulação de cosintropina (CST) na triagem (dia 1) e no dia 14 [a supressão do eixo HPA foi definida como um nível de cortisol sérico pós-estimulação <18 $\mu\text{g/dL}$ no dia 14]; e avaliação de PK incluindo perfis de concentração-tempo de clascoterona e cortexolona no plasma—parâmetros de PK foram determinados usando análise “não compartimental”. Os desfechos secundários de segurança incluíram testes laboratoriais clínicos, eventos adversos (EAs) locais e sistêmicos, exame físico/sinais vitais e eletrocardiograma (ECG).

Os resultados mostraram que 42 indivíduos (Coorte 1=20, Coorte 2= 22) inscritos. A coorte 1 foi composta por 15 mulheres (15/20, 75%) e 5 homens (5/20, 25%), não hispânicos/latinos (20/20, 100%), a média de idade é de 24,4 anos. A Coorte 2 foi composta por 12 mulheres (22/12, 54, 5%) e 10 homens (10/22, 45,5%), não hispânicos/latinos (21/22, 95,5%), e a idade média é de 15,6 anos. Três indivíduos (3/42,7%), 1 adulto e 2 adolescentes, demonstraram uma resposta anormal do eixo HPA com níveis de cortisol sérico pós-estimulação variando de 14,9 a 17,7 $\mu\text{g/dL}$ no dia 14.

Todos retornaram à função normal do eixo HPA, quatro semanas após o dia 14. Nenhum mostrou evidência clínica de supressão adrenal. As concentrações plasmáticas de clascoterona atingiram o estado de equilíbrio farmacocinético no dia 5. A exposição sistêmica de clascoterona foi semelhante entre ambas as coortes. No estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas aumentaram $\sim 1,8$ a 2,1 vezes em relação à primeira dose com média (coeficiente de variação [CV] %) concentrações plasmáticas máximas de 4,4 ng/mL (67%) e 4,6 ng/mL (103%) na Coorte 1 e Coorte 2, respectivamente.

As concentrações plasmáticas de cortexolona apresentaram tendência abaixo do limite inferior de quantificação (0,5 ng/mL) em ambas as coortes. As reações cutâneas locais (LSRs) foram em sua maioria leves, com apenas um caso moderado de prurido. Houve nove EAs categorizados da seguinte forma: definitivamente relacionado (N=2), provavelmente relacionado (N=4), improvável/não relacionado (N=3), à clascoterona.

Concluiu-se que este estudo demonstrou a segurança e tolerabilidade do creme tópico de clascoterona, 1% em adolescentes e adultos com acne vulgar tratados BID por 14 dias consecutivos.

INDICAÇÕES DE USO

OS MEDICAMENTOS SÃO FUNDAMENTAIS PARA O ÊXITO DE VÁRIOS TRATAMENTOS, MAS A UTILIZAÇÃO INCORRETA DOS FÁRMACOS PODE PREJUDICAR ESSE PROCESSO, ALÉM DE AMEAÇAR O BEM-ESTAR DO ORGANISMO.

CONTRAINDICAÇÕES

Não há estudos clínicos comprovando a segurança do uso de Clascoterone em pacientes: gestantes, lactantes e crianças abaixo de 12 anos. Desde modo, seu uso deve ser evitado. Paciente com eczema, cortes ou queimaduras solares não devem fazer uso de Clascoterone. grávidas, lactantes, indivíduos com idade inferior a 18 anos.

POSOLOGIA SUGERIDA

A POSOLOGIA INDIVIDUAL deve ser determinada pelo profissional prescritor.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Clascoterone possui interação medicamentosa com: adapaleno tópico, ácido azelaico tópico, peróxido de benzoíla tópico, dapsona tópica, meclociclina sulfosalicilato tópico, resorcinol tópico, ácido salicílico tópico, enxofre tópico, tazaroteno tópico, tretinoína tópica, trifaroteno tópico. O uso tópico concomitante com esses medicamentos, devem ser evitados.

EFEITOS COLATERAIS

As reações adversas mais comuns são eritema/vermelhidão, prurido e descamação/ressecamento. Além disso, edema, ardência e queimação ocorreram em >3% dos pacientes e foram relatados em uma porcentagem semelhante de indivíduos tratados com veículo.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de Clascoterone pode causar irritação local. Caso os efeitos como, prurido, ardor, vermelhidão e ou descamação intensa ocorra, interrompa ou reduza a frequência da aplicação. Níveis elevados de potássio foram observados em alguns indivíduos durante os ensaios clínicos. Pacientes com hipercalemia devem realizar o monitoramento clínico periodicamente. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) pode ocorrer durante ou após o tratamento. Recomenda-se o acompanhamento médico e suspensão do uso em caso de supressão do eixo HPA.



www.farmacam.com.br



REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor, 2022. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(suppl1):3-12. doi:10.1111/bjd.134622. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-23. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:13-25. doi:10.2147/AHMT.S558324. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:59-69. doi:10.2147/CCID.S1377945. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(2)(suppl):S3-S21.6. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15029. doi:10.1038/nrdp.2015.297. Hauk L. Acne vulgaris: treatment guidelines from the AAD. *Am Fam Physician*. 2017;95(11):740-741.8. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2)(suppl 1):S1-S23.e1.9. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-73.e33. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037.10. Adler BL, Kornmehl H, Armstrong AW. Antibiotic resistance in acne treatment. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):810-811. doi:10.1001/jamadermatol.2017.1297.11. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162-169. doi:10.4161/derm.1.3.9364.12. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:241-248. doi:10.2147/CCID.S114830.13. Dart DA. Androgens have forgotten and emerging roles outside of their reproductive functions, with implications for diseases and disorders. *J Endocr Disord*. 2014;1(1):1005.14. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(7):499-510. doi:10.1007/s00403-012-1265-x.15. Estrostep Fe. Prescribing information. Allergan Inc; 2017.16. Ortho-cyclen and Ortho tri-cyclen. Prescribing information. Janssen Pharmaceutical Inc; 2017.17. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception*. 2006;73(1):23-29. doi:10.1016/j.contraception.2005.07.010.18. Aldactone. Prescribing information. Pfizer Inc; 2018.19. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: a hybrid systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):169-191. doi:10.1007/s40257-016-0245-x.20. Ferraboschi P, Legnani L, Celasco G, Moro L, Ragonesi L, Colombo D. A full conformational characterization of antiandrogen cortexolone-17 α -propionate and Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne. *Original Investigation Research* jamadermatology.com (Reprinted) *JAMA Dermatology*. June 2020 Volume 156, Number 6629. Downloaded From: <https://jamanetwork.com/> on 09/15/2022

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-9480



vendas@farmacam.com.br



WhatsApp (21) 2604-7350



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam