

CLASCOTERONE

Um novo inibidor do receptor de andrógeno para o tratamento da alopecia androgenética (AGA)



www.farmacam.com.br



A alopecia androgenética (AGA) ou calvície como é popularmente conhecida é a causa mais comum da perda de cabelos no mundo. Nessa condição, a queda capilar e rarefação capilar estão diretamente associadas à ação da testosterona e, principalmente do DHT. Pacientes com calvície são extremamente sensíveis ao aumento desses hormônios. Uma solução de Clascoterone é a mais nova indicação para o tratamento da alopecia androgenética. Trata-se de um novo inibidor do receptor de andrógeno que tem como alvo os receptores de andrógeno no couro cabeludo.

Clascoterone é um inibidor tópico do receptor de andrógeno. Acredita-se que atue inibindo diretamente a ligação da testosterona e da diidrotestosterona (DHT) aos receptores androgênicos do folículo piloso local. Clascoterone é rapidamente metabolizado em cortexolona, um metabólito com um perfil de segurança conhecido. Devido ao seu rápido metabolismo e atividade local, parece haver exposição sistêmica limitada, portanto, os potenciais efeitos colaterais sistêmicos são minimizados.

Por ter mecanismo de ação distinto de outras terapias atualmente disponíveis no manejo de alopecia androgenética, apresenta um caminho terapêutico promissor para esta alopecia comumente encontrada.

Nome Químico

Cortexolona 17 α -propionato

Sinônimos

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

Classe Terapêutica

Antiacne.

Antagonista de androgênio tópico e perifericamente seletivo.

Dose usual

Loção Capilar 1% - até duas vezes ao dia.

Indicação

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

Benefícios

Tratamento da alopecia androgenética

Tratamento da acne;

Redução da oleosidade cutânea;

Inibe efeitos dos hormônios androgênicos nas células das glândulas sebáceas;

Reduz significativamente lesões inflamatórias e não inflamatórias.

MECANISMO DE AÇÃO

Em pessoas com propensão à calvície, a ligação de hormônio masculino aos receptores AR resulta em cabelo mais afinados e reduzidos progressivamente. Os receptores AR são sensíveis à testosterona, mas muito mais sensíveis ao DHT. Deste modo, o aumento dos níveis de DHT é o principal responsável pela ativação dos receptores AR e, conseqüentemente, da progressão da calvície. O hormônio DHT ou diidrosterona, é formado através da conversão da testosterona pela enzima 5-alfa-redutase.

A clascoterona é um inibidor de AR ou seja, compete com o DHT pela ligação ao receptor. Desde moto, enquanto a finasterida ou dutasterida bloqueiam a formação de DHT, reduzindo seus níveis no sangue, a clascoterona inibe a ação desse hormônio nos cabelos através do bloqueio de sua ligação aos receptores capilares. Portanto, ambas atuam na redução da progressão da calvície, mas enquanto finasterida reduz o DHT, a clascoterona bloqueia a ação desse hormônio. Por possuírem mecanismos de ação distintos, podem ser utilizados concomitante.

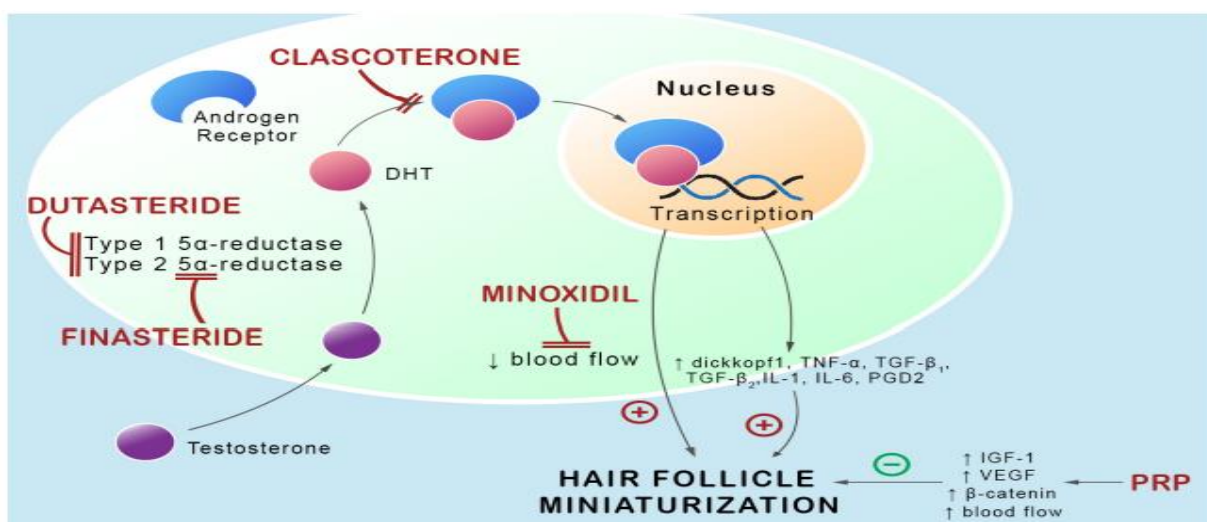


Figura 1 - Proposta de mecanismo de ação da clascoterona para alopecia androgenética.

Nas células da papila dérmica, a testosterona livre é convertida em diidrotestosterona (DHT) pelo 5- enzimas redutase. Ligado DHT com receptores androgênicos citoplasmáticos, e este ligante receptor complexo se transloca para o núcleo, onde leva à indução de genes regulados por andrógenos. Isso inicia cascatas de sinalização e a produção de citocinas que estão negativamente implicadas na alopecia androgenética. A clascoterona é um novo antagonista tópico dos receptores androgênicos este processo e pode ser um agente terapêutico tópico promissor para alopecia androgenética.

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 $37,1 \pm 22,3$ h*ng/ml. e a média = média SD concentração plasmática (C) foi de $3,1 \pm 1,9$ ng/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, 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 μ mol/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

Clascoterona é um Antagonista do Receptor Androgênico em Células da Papila Dérmica In Vitro

Clascoterona é um novo antagonista de andrógeno que está sendo analisado em um grande ensaio clínico de fase 2 para o tratamento tópico da alopecia androgenética (AGA). Embora a patogênese da AGA ainda seja debatida, o consenso é que a AGA é um distúrbio capilar andrógeno-dependente com fortes ligações genéticas e que o metabólito da testosterona, diidrotestosterona (DHT), desempenha um papel causal em seu desenvolvimento. DHT se liga ao receptor de andrógeno (AR) nas células da papila dérmica do couro cabeludo (DPC) para induzir a transcrição mediada por AR de genes que contribuem para AGA em indivíduos geneticamente predispostos. Vários estudos estabeleceram que a clascoterona é um potente antiandrogênico, bem tolerado e com atividade tópica seletiva. O estudo aqui descrito elucida um potencial mecanismo de clascoterona na AGA.

Verificou-se que a clascoterona inibe a transcrição regulada por AR em uma linhagem de células repórter com eficácia semelhante ao inibidor da 5 α -redutase, a finasterida. Mais importante, quando comparado com outro antagonista direto de AR, enzalutamida, a clascoterona foi significativamente melhor em inibir a síntese de IL-6 de culturas primárias estimuladas por DHT de DPC de couro cabeludo humano. Portanto, a clascoterona pode ser uma excelente candidata a ser o primeiro antiandrogênico tópico para o tratamento da AGA

Clascoterona como um novo tratamento para alopecia androgenética

A clascoterona (cortexolona 17 α -propionato) é um novo inibidor de receptores androgênicos, e estudos recentes relatando seu uso tópico na acne demonstraram resultados promissores. A clascoterona antagoniza a diidrotestosterona (DHT) através da ligação competitiva com os receptores androgênicos citoplasmáticos, pois compartilha a mesma estrutura principal de quatro anéis fundidos. Embora a patogênese exata da alopecia androgenética permaneça incerta, há um consenso geral de que a DHT desempenha um papel causal em seu desenvolvimento. Portanto, parece razoável que a clascoterona tópica possa ser eficaz no tratamento da perda de cabelo mediada por andrógenos, como observado na alopecia androgenética.

Ensaio clínico de fase II de um produto acabado a base de Clascoterone

Há dois anos, uma empresa publicou os resultados de um estudo randomizado de fase II que durou 1 ano e foi realizado em pacientes do sexo masculino que sofrem de alopecia androgênica (AGA). Ressaltamos que ensaio clínico de fase II visa verificar a atividade farmacêutica do potencial medicamento, ou seja, sua capacidade de produzir os efeitos curativos desejados no corpo humano. Esse estudo foi realizado na Alemanha, envolveu mais de 400 homens de 18 a 55 anos com alopecia androgênica leve a moderada na região das têmporas e vértice, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de quatro doses diferentes de Clascoterone em comparação com um placebo.

Todos os participantes aplicaram a loção contendo Clascoterone ou placebo nas áreas glabras do couro cabeludo por um período de 1 ano. Os sujeitos foram divididos aleatoriamente em cinco grupos: Grupo I: solução de Clascoterone 2,5% aplicada duas vezes ao dia. Grupo II: solução de Clascoterone 5% aplicada duas vezes ao dia. Grupo III: solução de Clascoterone 7,5% aplicada duas vezes ao dia. Grupo IV: solução de Clascoterone 7,5% aplicada uma vez ao dia. Grupo V: aplicou a solução contendo placebo 2 vezes ao dia. O objetivo final do estudo foi avaliar e determinar a eficácia da clascoterona em termos de mudança no número de cabelos, com o objetivo de 1 centímetro quadrado durante um período de 1 ano. Uma avaliação de 2 parâmetros (alteração no número de cabelos e alteração no calibre do cabelo na área alvo) também foi feita em 3 a 6 e 9 meses de uso do tratamento.

Os resultados mostraram que os indivíduos que aplicaram a solução com maior dosagem de clascoterona (7,5%) duas vezes ao dia obtiveram os melhores resultados com um aumento médio de 14,3 fios em um 1- área alvo de cm quadrado. No geral, todos os grupos que usaram clascoterona experimentaram um aumento significativo no cabelo na área alvo. Aqueles que usaram placebo, por outro lado, viram uma deterioração insignificante no número de cabelos presentes em um centímetro quadrado. Com relação ao calibre do cabelo, os melhores resultados foram obtidos no grupo dos que aplicaram a solução a 7,5% duas vezes ao dia. Todos os grupos ainda obtiveram melhoras significativas em relação aos que usaram o placebo, para os quais houve uma diminuição do calibre do cabelo presente na área alvo. Neste caso, apenas os pacientes que aplicaram a solução a 7,5% duas vezes ao dia notaram uma rápida melhora no calibre do cabelo (a partir de 3 meses) que eles mantiveram durante todo o ano do estudo. Para os outros grupos, foram necessários 9 meses para atingir um resultado significativo ao nível da melhoria do calibre capilar.

Os resultados da fase II mostram que a solução de Clascoterone a 7,5% é a mais eficaz e, portanto, provavelmente será a usada no tratamento da calvície.

PRECAUÇÕES

CONTRAINDICAÇÕES

Não há estudos clínicos comprovando a segurança do uso de Clascoterone em pacientes: gestantes, lactantes e crianças. Desde modo, seu uso deve ser evitado.

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

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.

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.

REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor, 2022. WINLEVI. [Inserção do pacote]. Milão, Itália. Cassiopea SpA 2020. www.winlevi.com para informações completas de prescrição e informações importantes de segurança. Rosette, C. et al. J. Drogas Dermatol. 18, 412-418 (2019). Hebert, A. et al. JAMA Dermatol. 156, 621-630 (2020). Eichenfield, L. et al. Geléia. Acad. Dermatol. 83, 447-485 (2020). Blume-Peytavi, U. et al. S11223—Solução Tópica de Clascoterone, Um Antagonista Seletivo do Receptor de Andrógenos Investigacional: Resultados de um Estudo de Variação de Dose de Fase II em Homens com Alopecia Androgênica (AGA). Apresentado na Conferência Anual da AAD 2019 (2019). Rosette, C. et al. J. Drogas Dermatol. 18, 197-201 (2019). Blume-Peytavi, U. O que há de novo em distúrbios capilares. Apresentado em Münchner Fortbildungswoche (2020). 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 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-x15. 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.2005.07.01018. Aldactone. Prescribing information. Pfizer Inc; 2018.19. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oralspironolactone 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-x20.

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