

Qual a ação da substância do Fampridina Accord Farma?

Resultados de Eficácia

Dois estudos fase III, randomizados, duplo-cego, controlado por placebo (MS-F203 e MS-F204) demonstraram a eficácia de Fampridina 10 mg na melhora da capacidade de deambulação em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente/remittente, secundariamente progressiva e primariamente progressiva. A maioria dos pacientes nesses estudos estava em uso de imunomoduladores (incluindo as interferonas, acetato de glatirâmer e natalizumabe), porém a magnitude da melhora da capacidade de locomoção foi independente da terapia concomitante. Não foram observadas diferenças na eficácia com base no grau de incapacidade, idade, sexo ou índice de massa corporal.

O endpoint primário foi a taxa de resposta na velocidade de caminhada, medida pelo Timed 25-foot Walk (T25FW), um teste quantitativo da capacidade para andar que tem demonstrado ser uma medida útil e confiável do complexo processo neurológico de caminhada. A análise da taxa de resposta determinou o número de pacientes que apresentaram melhora consistente na velocidade de andar durante o tratamento duplo-cego, ou seja, Timed Walk Responders. Um respondedor (responder) foi definido como um paciente que consistentemente teve uma velocidade maior ao caminhar por, pelo menos, três visitas de um total de quatro possíveis durante o período do tratamento duplo-cego em comparação ao valor máximo entre cinco visitas sem tratamento não-duplo-cego. O significado clínico do endpoint primário (timed walk response) foi validado, demonstrando uma associação significativa entre a melhora na velocidade de andar com a melhora da auto-avaliação do paciente na incapacidade de andar, nos 12 itens da Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS12). O questionário da MSWS12 mede a impressão do paciente quanto aos efeitos de sua incapacidade de andar relacionada a Esclerose Múltipla ao longo das duas semanas anteriores, na habilidade para executar série de atividades cotidianas como ficar em pé, subir escadas, mover-se ao redor da casa e fazer pequenas caminhadas fora de casa.

Uma parte significativamente maior de pacientes que tomaram Fampridina 10 mg tiveram uma melhora consistente na velocidade de caminhada quando comparada aos pacientes que tomaram placebo, como medido pelo T25FW, (estudo MS-F203: 34,8% vs 8,3%, $p < 0,001$; estudo MS-F204: 42,9% vs 9,3%, $p < 0,001$). A taxa de resposta maior na coorte de Fampridina foi observada em todos os tipos de Esclerose Múltipla incluídos nos estudos, independente de estarem em tratamento com DMTs (Disease Modifying Therapies) ou não. Os pacientes Timed Walk Responders também demonstraram uma melhora estatisticamente significativa na média de velocidade de caminhada (ou seja, na magnitude da resposta de caminhada cronometrada) em comparação com placebo (resultados combinados: 25,3% vs 5,8%, $p < 0,001$), conforme relatado por porcentagem de mudança de pontuação da T25FW base. A melhora apareceu rapidamente (dentro de algumas semanas) após o início do tratamento.

Com base na mudança de pontos da MSWS-12, os pacientes Timed Walk Responders que tomaram Fampridina também demonstraram uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa na capacidade de executar uma série de atividades cotidianas como ficar em pé, subir escadas, mover-se ao redor da casa e fazer pequenas caminhadas fora de casa. Da

mesma forma, a pontuação no SIG (Subject Global Impression) e no CGI (Clinician Global Impression) demonstrou que os pacientes respondedores em uso de Fampridina apresentaram uma melhora significativamente maior que os não-respondedores.

Também foram demonstradas melhoras significativas na força das pernas, medida pela Lower Extremity Manual Muscle Test (LEMMT), observada no grupo de tratamento com Fampridina 10mg comparado ao placebo ($p < 0,003$) (estudo MS-F203). Além disso, os resultados combinados indicam uma redução significativa na escala de Ashworth ($p < 0,001$), que mede o grau de espasticidade muscular, no tratamento com Fampridina em comparação ao grupo placebo.

Características Farmacológicas

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A fampridina é um bloqueador dos canais de potássio; é uma droga lipossolúvel que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A Esclerose Múltipla é uma patologia caracterizada pela desmielinização, que é a destruição da bainha de mielina dos neurônios do cérebro e da medula espinhal. A fampridina age através do bloqueio dos canais de potássio nos neurônios desmielinizados, o que reduz a fuga de corrente dos axônios, restaurando a condução neuronal.

Efeitos Farmacodinâmicos

Em estudos conduzidos em animais com neurônios desmielinizados, a fampridina mostrou uma ação reforçadora do potencial de condução nas concentrações de aproximadamente 1 μM (94 ng/mL) com valores de IC₅₀ na faixa de 2-3 μM (188-282 ng/mL). Em contrapartida, o potencial de ação dos axônios mielinizados mostrou pouca ou nenhuma sensibilidade à fampridina em concentrações abaixo de 100 μM .

Ao reduzir a fuga de corrente dos axônios desmielinizados e melhorando a condução neuronal, Fampridina pode afetar uma série de processos neurológicos, que incluem a transmissão de impulsos entre as regiões cerebrais afetadas e entre o cérebro e a medula espinhal. Entre os potenciais efeitos desta melhora da transmissão estão uma maior ativação do neurônio motor inferior e a saída subsequente nas fibras musculares que, por sua vez, pode levar ao aumento da força muscular através da melhora na função sensorial e na coordenação ao andar.

Com Fampridina, os canais de potássio voltagem-dependentes expostos são bloqueados, modificando a condução neuronal e a formação do potencial de ação, potencialmente restaurando a função neuronal em alguns pacientes com Esclerose Múltipla.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A fampridina administrada oralmente é rápida e completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de liberação prolongada de Fampridina não foi avaliada, mas a biodisponibilidade relativa (em comparação com uma solução aquosa oral) é de 95%. O comprimido de liberação prolongada de Fampridina tem

um atraso na absorção de fampridina demonstrado por um aumento lento até um pico de concentração mais baixo, sem qualquer efeito sobre o grau de absorção.

Quando os comprimidos de Fampridina são tomados com alimentos, a redução da área sob a curva de concentração plasmática-tempo ($ASC_{0-\infty}$) de fampridina é de aproximadamente 2 a 7 % (dose de 10 mg). Esta pequena redução na AUC não deve causar uma redução da eficácia terapêutica.

Distribuição

A fampridina é uma droga lipossolúvel, que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A fampridina é amplamente desacoplada às proteínas plasmáticas (a fração de ligação variou entre 3-7% no plasma humano). A fampridina tem um volume de distribuição de aproximadamente 2,6 L/kg.

A fampridina não é um substrato para a P-glicoproteína.

Metabolismo

A fampridina é metabolizada em humanos por oxidação a 3-hidroxi-4-aminopiridina e posterior conjugação ao sulfato de 3-hidroxi-4-aminopiridina. Nenhuma atividade farmacológica foi encontrada para os metabólitos da fampridina contra os canais de potássio selecionados *in vitro*.

A 3-hidroxilação da fampridina para 3-hidroxi-4-aminopiridina pelos microsomas do fígado humano pareceram ser catalisadas pelo Citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Houve evidência de inibição direta da CYP2E1 pela fampridina a 30 μ M (cerca de 12% de inibição), que é aproximadamente 100 vezes a concentração plasmática média de fampridina medida para um comprimido de 10 mg.

O tratamento de culturas de hepatócitos humanos com fampridina apresentou pouco ou nenhum efeito de indução na atividade das enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Eliminação

A principal via de eliminação da fampridina é a excreção renal, com aproximadamente 90% da dose recuperada na urina como fármaco inalterado dentro de 24 horas. A depuração renal (CLR 370 mL/min) é substancialmente maior do que a taxa de filtração glomerular devido à combinação de filtração glomerular e excreção ativa pelo transportador renal OCT2. A excreção fecal representa menos de 1% da dose administrada.

A fampridina é caracterizada por uma farmacocinética linear (dose-proporcional) com uma meia vida de eliminação terminal de aproximadamente 6 horas. Nos pacientes com função renal normal, as concentrações máximas no estado de equilíbrio são aproximadamente 1,5 vezes superiores aos de uma dose única, o que não é considerado clinicamente significativo. O estado de equilíbrio é esperado dentro de 48 horas após o início da administração. Em pacientes com insuficiência renal ocorre um acúmulo relativo ao grau de insuficiência.