

apoquel[®]
oclacitinib

Monografía Técnica

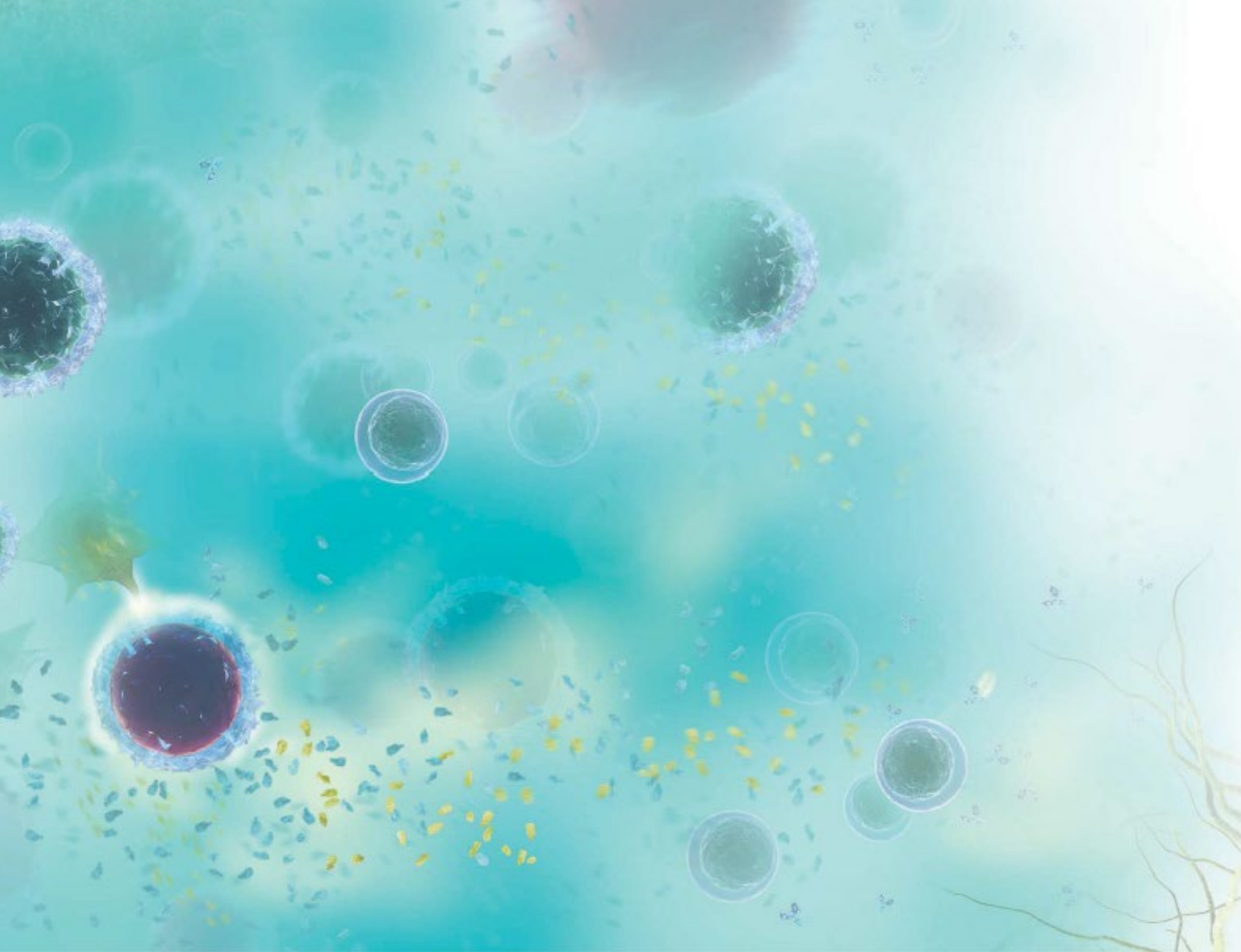


APOQUEL[®] (oclacitinib) es un novedoso tratamiento inhibidor de la quinasa Janus (JAKi) desarrollado con doble indicación para el tratamiento del prurito asociado a dermatitis alérgica y para el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica (DA) en perros.



Tabla de Contenidos

1. INTRODUCCIÓN.....	4	7. APOQUEL® (oclacitinib) – SEGURIDAD.....	44
2. CIENCIA DEL PRURITO Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE LA PIEL.....	5	Ensayos Clínicos de Seguridad a Campo.....	45
El Prurito en el Perro.....	5	Ensayos de Seguridad en Laboratorio.....	48
Neuroinmunología: Una Nueva Perspectiva sobre el Prurito.....	5	Vacunación y APOQUEL®.....	50
Estimulación del Prurito a Nivel Molecular:	10	8. APOQUEL® (oclacitinib) – DIFERENCIA.....	52
Función de la Enzimas Janus Quinasa (JAK)	10	Impacto de la Enfermedad Alérgica	
Ramificaciones Clínicas del Prurito Crónico	12	y Enfermedad Atópica – El Legado de Keaura.....	52
3. UN NUEVO ENFOQUE PARA EL TRATAMIENTO DEL PRURITO.....	13	9. APÉNDICES.....	53
Enfoque Tradicional para el Tratamiento de las Condiciones Alérgicas		Apéndice 1: Escala Visual Análoga del Dueño de Mascota (EVA)	54
de la Piel en el Perro y Dermatitis Atópica Canina	13	Apéndice 2: Escala Visual Análoga del Médico Veterinario (EVA)	55
Citocinas como blancos terapéuticos para el Prurito Agudo y Crónico.....	15	Apéndice 3: Alcance de la Dermatitis	
4. APOQUEL® (oclacitinib) – A PRIMERA VISTA	16	Atópica Canina e Índice de Gravedad 02 (CADESI-02.....	56
Resumen del Producto	16	Apéndice 4: Listado de Tratamientos Concomitantes.....	58
Dosis y Presentación.....	17	Apéndice 5: Resumen de los Ensayos Clínicos	
5. APOQUEL® (oclacitinib) – FARMACOLOGÍA.....	18	de Eficacia con APOQUEL®	61
Modo de Acción de APOQUEL® (oclacitinib).....	19	Apéndice 6: Resumen de los Ensayos	
Ensayos de Laboratorio para Evaluar los Efectos Farmacológicos		de Seguridad en Laboratorio con APOQUEL®.....	61
In Vivo de APOQUEL® (oclacitinib) en Perros.....	22	Apéndice 7: Resumen de las Especificaciones del Producto.....	62
Ausencia de Interferencia con Pruebas de Diagnóstico.....	26	10. APOQUEL® (oclacitinib) BIBLIOGRAFÍA.....	80
6. APOQUEL® (oclacitinib) – EFICACIA.....	28	11. REFERENCIAS TÉCNICAS DE LA MONOGRAFÍA.....	85
Prurito Asociado a Dermatitis Alérgica en Perros.....	29		
Dermatitis Atópica Canina.....	36		



1 | INTRODUCCIÓN

La ENFERMEDAD ALÉRGICA DE LA PIEL es uno de los motivos más habituales de consulta de los dueños de perros al médico veterinario.¹ El prurito, o picazón, es la marca distintiva en perros con enfermedad alérgica. Rascarse, lamerse, frotarse y otros comportamientos asociados a la enfermedad alérgica y atópica hace que los dueños busquen un tratamiento para sus mascotas.

Debido a que el prurito es la principal preocupación para los dueños de los perros, detener la picazón mientras se intenta identificar la causa subyacente es el objetivo principal de los médicos veterinarios que tratan la alergia. Existen muchos motivos, tanto médicos como prácticos.

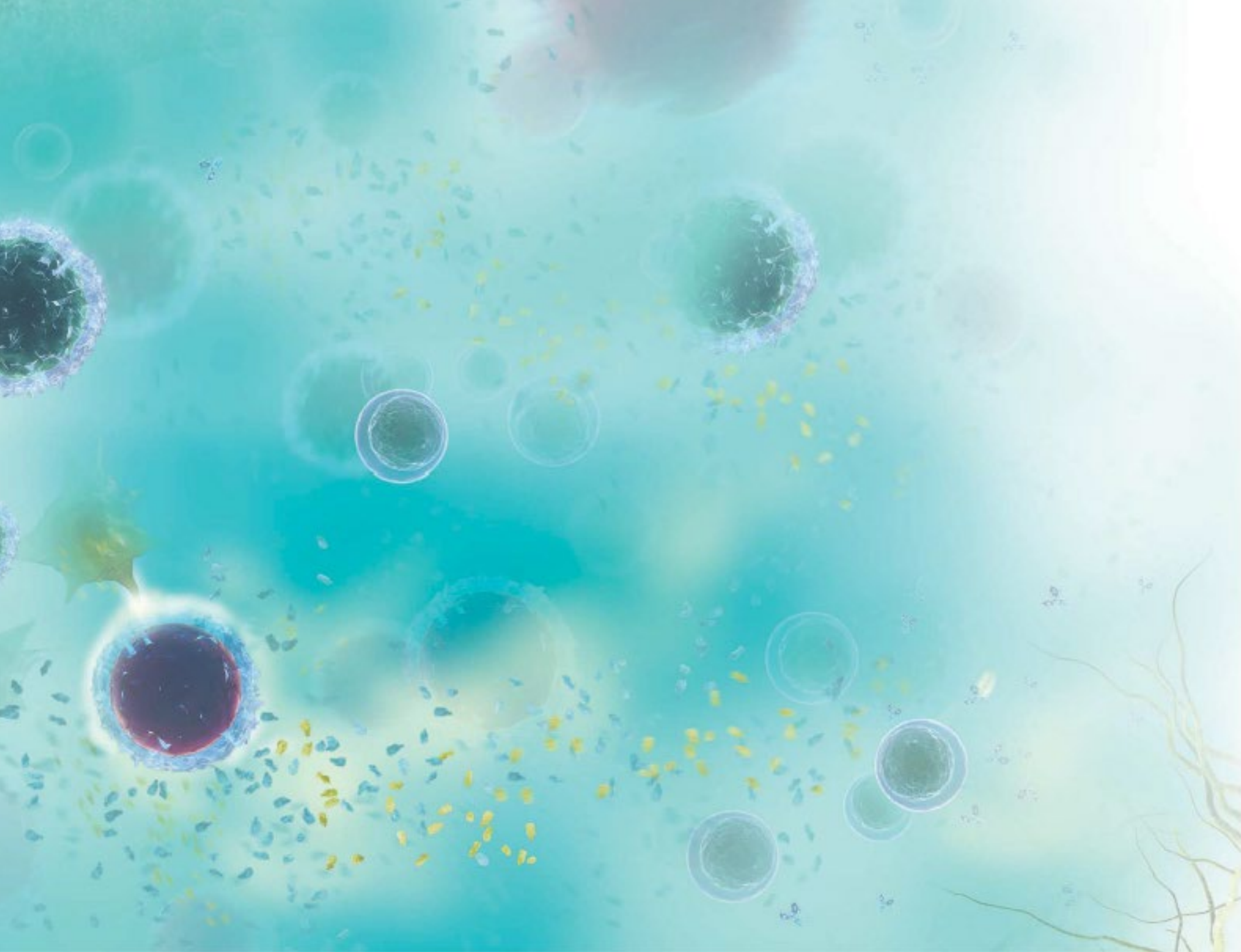
Rascarse en respuesta al prurito puede producir:

- Irritación mayor de la piel y lesión con posible infección
- Disminución en la función de la piel como barrera, lo cual la expone a alérgenos y a una constante estimulación de la respuesta inmune
- Una fuerte disminución en la calidad de vida del perro y su familia, entre lo cual puede incluirse: interrupción del sueño para el perro y su dueño, menor interacción entre la mascota y los integrantes de la familia, y menor interés del perro por el juego.

Las opciones actuales para el tratamiento del prurito en perros por alergia y enfermedad atópica no son las opciones ideales. Muchos tratamientos no presentan la eficacia necesaria y otros cuentan con desventajas clínicas significativas y pueden producir un impacto negativo en la calidad de vida del perro y su familia. Nuevas investigaciones que describen la fisiopatología de la alergia abrieron el camino a nuevos tratamientos con un mejor enfoque para brindar una rápida eficacia y sin los múltiples impactos sistémicos de los glucocorticoides. Estos nuevos tratamientos pueden transformar el manejo agudo y a largo plazo de las patologías dermatológicas de los perros:

- Facilitando un diagnóstico correcto desde la primera aparición
- Mejorando la aceptación de las recomendaciones del tratamiento y la voluntad de tratar a la mascota
- Eliminando el impacto negativo del tratamiento en referencia a la calidad de vida del perro y sus dueños

Los científicos de Zoetis hicieron punta en cuestiones de neuroinmunología respecto de la enfermedad alérgica en el perro. Esta ciencia de la innovadora condujo al descubrimiento de APOQUEL® (oclacitinib), un nuevo tratamiento para la alergia y la enfermedad atópica de la piel en perros que brinda un rápido alivio para el prurito, controla la inflamación sin muchos de los efectos colaterales de los glucocorticoides, y puede utilizarse a largo plazo.



2 | CIENCIA DEL PRURITO Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE LA PIEL

EN ESTE CAPÍTULO

El Prurito en el Perro

Neuroinmunología: Una Nueva Perspectiva sobre el Prurito

Estimulación del Prurito a Nivel Molecular:
Función de la Enzimas Janus Quinasa (JAK)

Ramificaciones Clínicas del Prurito Crónico

EL PRURITO EN EL PERRO

El prurito es una de las quejas más habituales que efectúan los dueños cuando llevan a sus perros a la consulta con el médico veterinario, y los profesionales ya se sienten familiarizados con su tratamiento. Sin embargo, investigaciones recientes ofrecen una base para que se produzca un cambio radical en el modo en que las mascotas que padecen prurito son tratadas.

El prurito se define como una “sensación molesta que provoca el rascado”.² El prurito, como el dolor, es uno de los mecanismos de defensa corporales básicos. Una función biológica fundamental del prurito es alertar al animal sobre la presencia de toxinas potencialmente peligrosas u otras amenazas como insectos vectores y estimular un reflejo para deshacerse de estos peligros. La picazón puede manifestarse de manera aguda, como al intentar sacarse pulgas u otros parásitos. Sin embargo, el prurito crónico, como el dolor, puede auto-perpetuar-

se y ser patológico en sí mismo. El prurito crónico necesita más que un tratamiento sintomático, lo cual requiere de un trabajo de diagnóstico arduo para poder identificar la causa subyacente, y un tratamiento multimodal para controlar los efectos insidiosos.

NEUROINMUNOLOGÍA: UNA NUEVA PERSPECTIVA SOBRE EL PRURITO

En la actualidad, se cree que el prurito es el resultado de una interacción compleja entre el sistema nervioso y el sistema inmune, y se lo considera como una percepción fisiológica que se traslada dentro de esta red de neuronas sensoriales.



2 | CIENCIA DEL PRURITO Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE LA PIEL

Se cree que el prurito es el resultado de una interacción compleja entre el sistema nervioso y el sistema inmune. Comprender la bioquímica de esta interacción genera una oportunidad para desarrollar nuevos tratamientos, que atacan el origen del prurito, sin los efectos multisistémicos de los glucocorticoides.

Comprender la bioquímica de esta interacción crea nuevas oportunidades de tratamientos específicos, antipruríticos.

La información actual disponible sobre la patobiología de la picazón y el proceso de inflamación comienza con la exposición transdérmica y la absorción de alérgenos a través de la epidermis de un paciente con una barrera ineficaz (Gráfico 1).

El prurito o picazón resulta de la estimulación de las fibras nerviosas miélinizadas ubicadas en la piel, en la intersección de la dermis y la peridermis, y dentro de la epidermis. Una variedad de diferentes moléculas liberadas por las células en la piel está entre los factores bioquímicos más importantes que producen la picazón por estimulación de estas fibras nerviosas. Además, sabemos que las vías nerviosas específicas en la periferia y en la espina dorsal exclusivamente transmiten sensaciones pruríticas (Gráfico 2).³

Desde siempre, la histamina se consideró como el mediador bioquímico principal de la picazón y la inflamación. La histamina es uno de los mediadores más fácilmente reconocido y ampliamente investigado en el prurito. La histamina preformada se presenta en grandes cantidades en la mayoría de los gránulos de los mastocitos, y luego de la activación celular, se libera en el tejido circundante donde induce prurito mediante receptores de H1 en las fibras nerviosas.⁴ De modo experimental, la histamina puede inducir prurito intenso. Sin embargo, su función en la mayoría de las presentaciones clínicas de enfermedad alérgica de la piel no resulta tan impactante. Si bien los antihistamínicos son útiles para disminuir el prurito en condiciones como la urticaria, el prurito inducido por histamina pura en la alergia es poco frecuente en la práctica clínica.

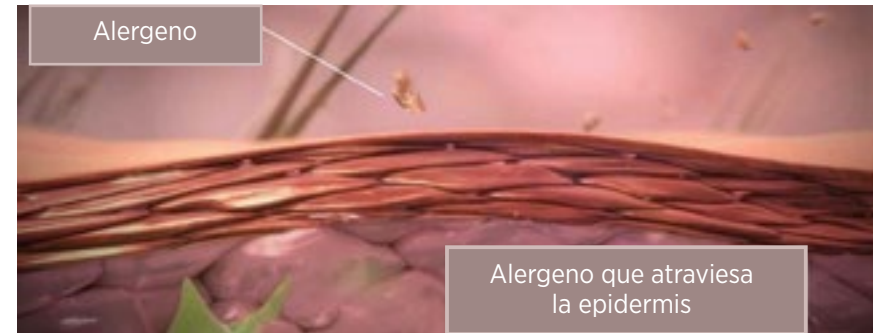


Gráfico 1: Alérgenos que atraviesan la epidermis - Diagrama esquemático de un alérgeno que penetra las capas celulares de la epidermis.

Más recientemente, otros mediadores como las citoquinas demostraron cumplir un rol fundamental en este proceso.⁵ Las citoquinas son proteínas señaladoras de moléculas que las células como los linfocitos y los queratinocitos producen y utilizan para la comunicación intercelular. Las citoquinas distribuyen la información, uniéndose a receptores específicos en la membrana celular para inducir una respuesta biológica. Luego de la unión de las citoquinas a su receptor celular en la membrana, se generan vías intracelulares específicas, una de las cuales es la vía JAK.

Se identificó IL-31 como uno de los mediadores clave del prurito canino.

En la piel, las citoquinas regulan los procesos agudos y crónicos, como la estimulación neuronal de la picazón y la inflamación. Se identificó a la interleuquina (IL-31) como una de las citoquinas responsables del prurito en perros. Otras interleuquinas consideradas como involucradas en la mediación del prurito son IL-2 e IL-6.^{6,7}

La función de la histamina en la mayoría de los casos de enfermedad alérgica de la piel, relativamente no genera impacto. Más recientemente, otros mediadores como las citoquinas demostraron cumplir un rol fundamental en este proceso

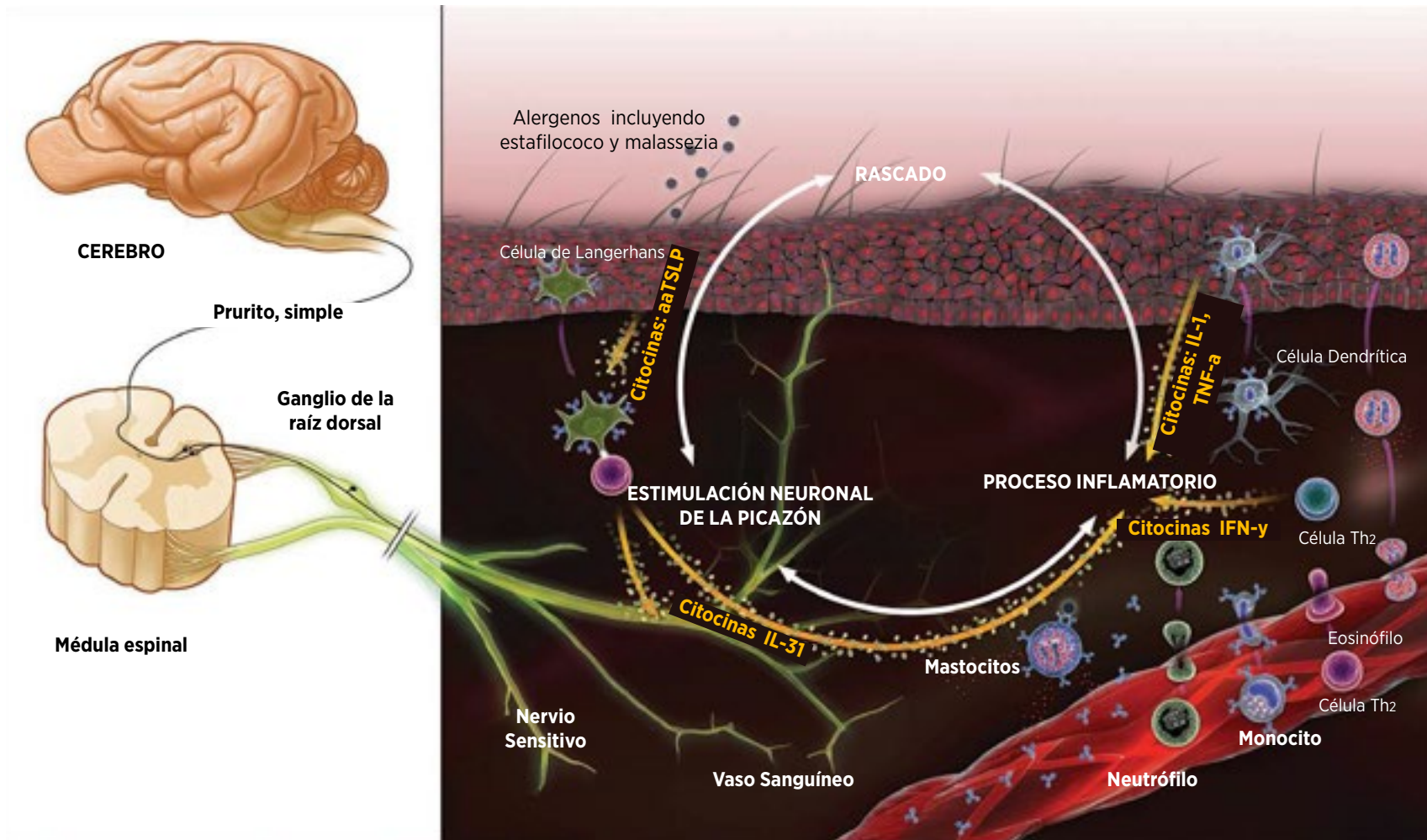


Gráfico 2 : Componentes del prurito - Diagrama esquemático de los componentes celulares y moleculares del proceso de la picazón. La inflamación conduce a la liberación de mediadores de la picazón tales como citoquinas, quimiocinas y neuropéptidos. Los mediadores de la picazón estimulan a los receptores en las neuronas sensoriales específicas de la picazón, que transmiten señales a través de la médula espinal a regiones del cerebro involucradas en ésta.

2 | CIENCIA DEL PRURITO Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE LA PIEL

PATOBIOLÓGÍA DE LA ESTIMULACIÓN DEL PRURITO

¿Y cómo se estimula el prurito a nivel molecular y celular?

La dermatitis atópica (DA) canina puede funcionar como modelo de ello.

El proceso consta de 3 pasos básicos:

- 1. SENSIBILIZACIÓN** a un alergeno y preparación del sistema inmune
- 2. HIPERSENSIBILIDAD** luego de la exposición al alergeno y respuesta biológica que produce prurito e inflamación
- 3. PROGRESIÓN** por estimulación crónica

PASO 1: SENSIBILIZACIÓN

La sensibilización es el paso inicial en la enfermedad alérgica (Gráfico 3).³ La barrera de los perros con DA puede estar comprometida lo cual permite que los alérgenos del ambiente se introduzcan. El cuerpo reconoce a los alérgenos como extraños y los presenta al sistema inmune en un proceso complejo pero de fácil comprensión.

La sensibilización, el primer paso en la dermatitis alérgica, se produce cuando los alérgenos cruzan la epidermis y se presentan al sistema inmune inactivado, en el nódulo linfático.

Los componentes en el proceso de sensibilización son los siguientes:

- Una vez que el alérgeno atraviesa la piel, la célula de Langerhans, una célula dendrítica en la piel, captura, fagocita y envuelve de forma antigénica al alérgeno en su superficie
- La célula dendrítica luego migra al nódulo linfático local drenante y presenta

el alérgeno a un linfocito T-helper inactivado (Th0). Las células dendríticas activan a las células T-helper y las polarizan hacia el fenotipo T-helper 2 (Th2), lo cual resulta en la producción de citoquinas como IL-4 e IL-13

- Estas citoquinas actúan como mensajeras proteicas que estimulan a las células circundantes para que actúen
- En el nódulo linfático, las IL-4 e IL-13 estimulan a los linfocitos B y se convierten en células plasmáticas, que secretan IgE específicos del alérgeno.
- Los linfocitos Th2 activados ingresan en la circulación y viajan hacia la piel con la ayuda de las quimiocinas

- Los anticuerpos IgE específicos del alérgeno ingresan en la circulación, viajan hacia otros tejidos y se unen a la superficie de los mastocitos y los basófilos en la piel así como también a las células de Langerhans

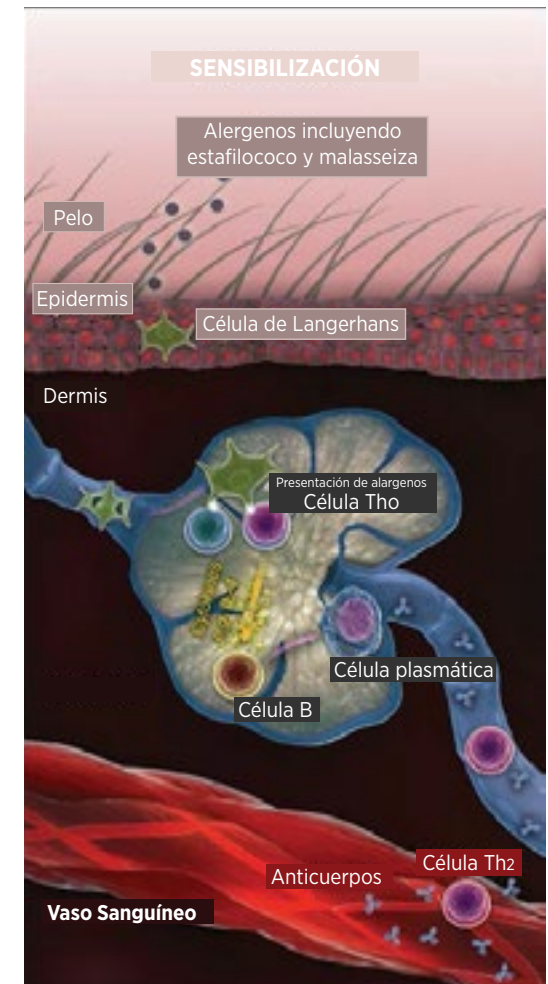


Gráfico 3: Sensibilización al Alergeno
Diagrama del proceso de sensibilización que inicia la picazón. Ver texto para una descripción detallada.

El perro queda “sensibilizado” al alérgeno, y su sistema inmune se “activa” en este momento y produce una reacción alérgica la próxima vez que se enfrente al alérgeno.

PASO 2: LA NUEVA EXPOSICIÓN AL ANTÍGENO RESULTA EN HIPERSENSIBILIDAD, PRODUCIENDO INFLAMACIÓN Y PICAZÓN

Frente a una nueva exposición, el alérgeno se une a las IgEs específicas del alérgeno en la célula de Langerhans y se presenta en las células Th2 en la dermis. Las células Th2 luego se activan para producir mayor cantidad de citoquinas como IL-31, IL-4 e IL-13, de modo local, en la dermis. IL-31 se une a los receptores en las neuronas sensoriales especializadas de la piel denominadas “neuronas selectivas de la picazón”, estimulando la transmisión de un impulso nervioso hacia el cerebro a través del ganglio espinal en la espina dorsal. El perro responde rascándose y con otros comportamiento pruríticos. Además, el alérgeno se une a IgEs específicas en la superficie de los mastocitos cutáneos. Los mastocitos se desgranan y liberan otros mediadores inflamatorios, como histamina, serotonina y sustancia P así como también otras citoquinas. La inflamación asociada a la alergia aguda produce enrojecimiento, sensibilidad, edema y calentamiento de la piel.

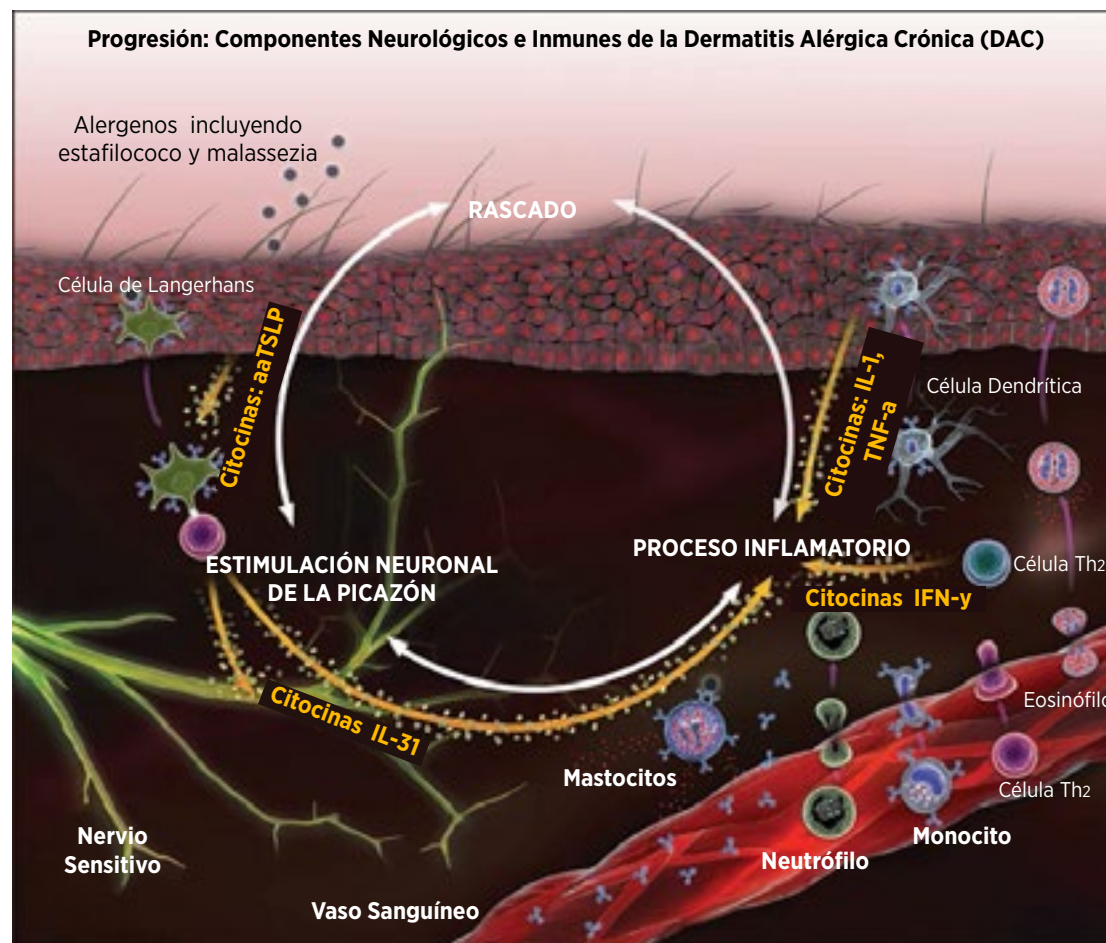


Gráfico 4: Progresión de la Enfermedad Alérgica Diagrama de la progresión de la picazón. Ver el texto para una descripción detallada.

2 | CIENCIA DEL PRURITO Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE LA PIEL

Durante una reacción de hipersensibilidad, se producen citoquinas pruritogénicas como IL-31, las cuales se unen a los receptores en neuronas especializadas de la piel. Así se envía una señal al cerebro que le indica al perro que se rasque.

Esta interfaz entre el sistema inmune y el sistema nervioso es la base de nueva información sobre la neuroinmunología del prurito.

PASO 3: LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD ALIMENTA EL CICLO DEL PRURITO, LO CUAL PRODUCE CAMBIOS CRÓNICOS EN LA PIEL

Rascarse, frotarse, lamerse y otros comportamientos pruríticos producen mayor daño en la piel. Bacterias, levaduras y alérgenos producen más inflamación y otras células ingresan en la piel (Gráfico 4). La piel se engrosa y la barrera dérmica se deteriora. Ello resulta en un ciclo de prurito-rascado-prurito interminable (Gráfico 5).

Una vez que comienza el ciclo, es difícil detenerlo, y los perros pueden necesitar tratamiento para su condición alérgica y los efectos secundarios como infecciones bacterianas en la piel.

ESTIMULACIÓN DEL PRURITO A NIVEL MOLECULAR: FUNCIÓN DE LAS ENZIMAS JAK

Existen 4 tipos de enzimas JAK: JAK1, JAK 2, JAK3 y TYK2 (Gráfico 6). Las enzimas JAK se unen a la región intracelular de los receptores de las citoquinas en diferentes tejidos corporales, incluyendo la piel y los sistemas nerviosos centrales. JAK1 es la forma de isoenzima mayormente asociada a procesos pro-alérgicos, pruritogénicos y pro-inflamatorios mediados por IL-2, IL-4, IL-13 e IL-31.

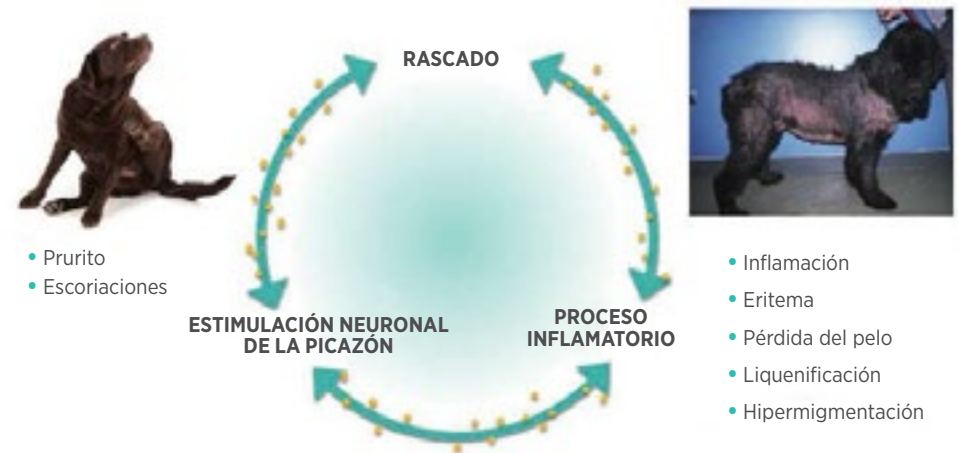


Gráfico 5: Impacto clínico de la desregulación de citoquinas
Signos clínicos asociados con la desregulación de las citoquinas

Los receptores de las citoquinas en diversas células se presentan en pares, cada uno correspondiendo a uno de los 4 tipos de receptores JAK en la célula.

Si IL-31 es clave para la señalización del prurito en el perro, ¿qué función cumplen las enzimas JAK en este proceso? Las enzimas JAK son jugadores pivot en la cascada bioquímica que se produce dentro de una célula y genera la señal del prurito.

Los siguientes dos diagramas describen cómo las citoquinas se unen a la superficie celular y activan la vía del Transductor de la Señal JAK y el Activador de la Transcripción (STAT) para producir prurito e inflamación, los cuales son signos típicos de la enfermedad alérgica (Gráficos 7 y 8). Esto es lo que sucede.

En un perro atópico, cuando IL-31 se une a los receptores de la superficie celular en las neuronas sensoriales de la piel, se activan vías intracelulares en las células nerviosas mediadas por enzimas JAK. Las enzimas JAK activan las proteínas

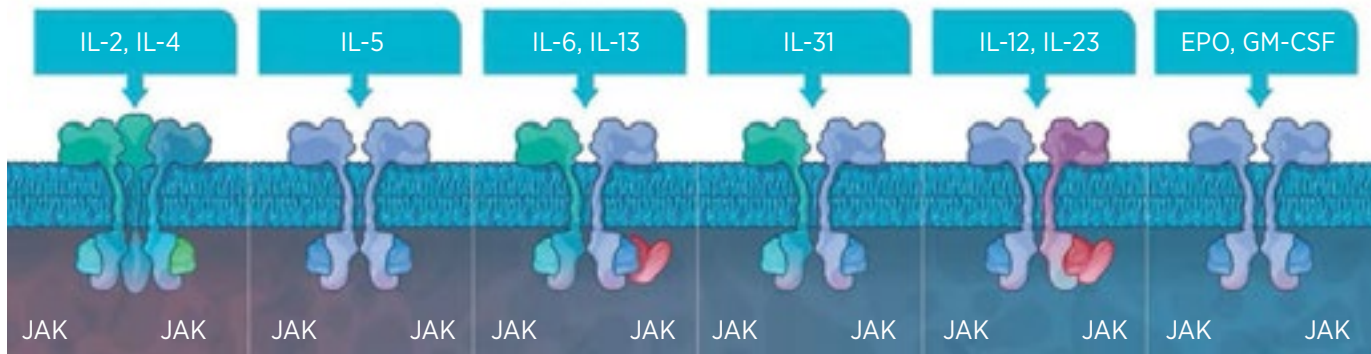


Gráfico 6: Emparejamiento JAK y estimulación de citoquinas Diagrama esquemático que muestra el acoplamiento de los receptores de citoquinas con enzimas JAK. (EPO, eritropoyetina, GM-CSF, factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos).

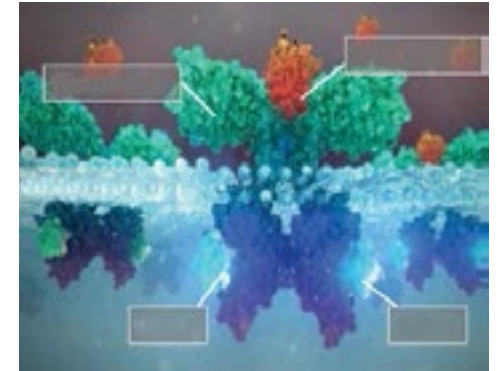


Gráfico 7: Unión de citoquinas Modelo molecular de receptor extracelular de citoquinas-complejo de enzimas JAK

STAT para inducir transcripción del gen en el núcleo de la célula, lo cual estimula respuestas biológicas como una señal del prurito.

La activación de la vía JAK-STAT también resulta en otras actividades biológicas complementarias que contribuyen con la inflamación y los procesos pruríticos, que a su vez contribuyen con la alergia aguda en perros pero que también pueden exacerbar los signos clínicos y contribuir con la alergia crónica. Estas actividades incluyen lo siguiente:

- Producción de IgE
- Proliferación linfocitaria
- Producción de citoquinas adicionales que continúan estimulando el prurito
- Mayor expresión de los receptores de citoquinas en células
- Producción de quimiocinas que atraen otras células a la piel, produciendo engrosamiento dérmico



RAMIFICACIONES CLÍNICAS DEL PRURITO CRÓNICO

Una descripción del prurito crónico incluye los siguientes elementos. El prurito crónico se produce cuando los nervios periféricos y centrales se sobreestiman, lo cual genera la activación y proliferación de las fibras nerviosas mediadoras del prurito. Además de este efecto directo, como se describió anteriormente, las citoquinas pueden producir cambios en el largo plazo en la piel que pueden perpetuar la enfermedad. Los investigadores demostraron que algunos pacientes con DA presentan niveles elevados significativos del factor de crecimiento

2 | CIENCIA DEL PRURITO Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE LA PIEL

Durante una reacción de hipersensibilidad, se producen citoquinas pruritogénicas como IL-31, las cuales se unen a los receptores en neuronas especializadas de la piel. Así se envía una señal al cerebro que le indica al perro que se rasque.

Esta interfaz entre el sistema inmune y el sistema nervioso es la base de nueva información sobre la neuroinmunología del prurito.

nervioso y la sustancia P contribuye a un incremento en las fibras que producen el prurito en la piel, haciéndolo más intenso con el tiempo.² El factor de crecimiento nervioso además inhibe la apoptosis e induce proliferación celular, generando un incremento en los mastocitos y la regulación de otras sustancias pruritogénicas que empeoran el prurito o hacen que éste persista.

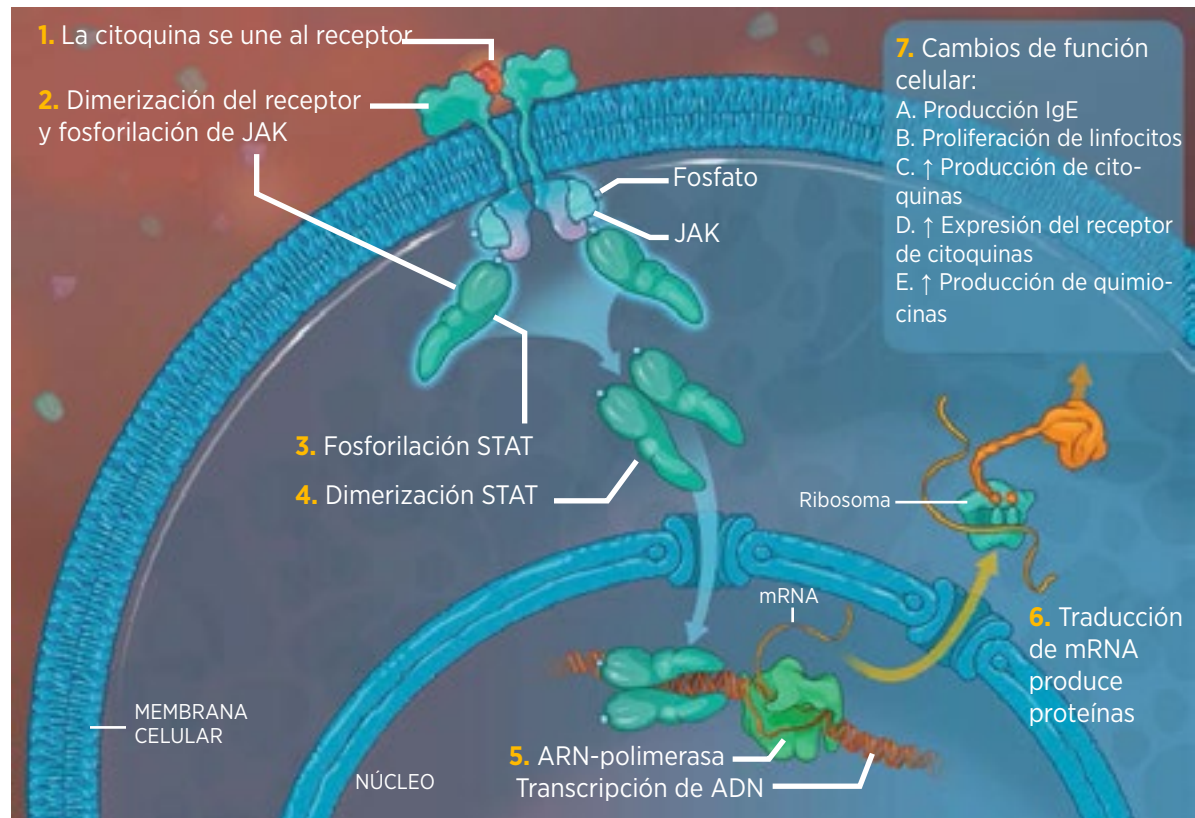
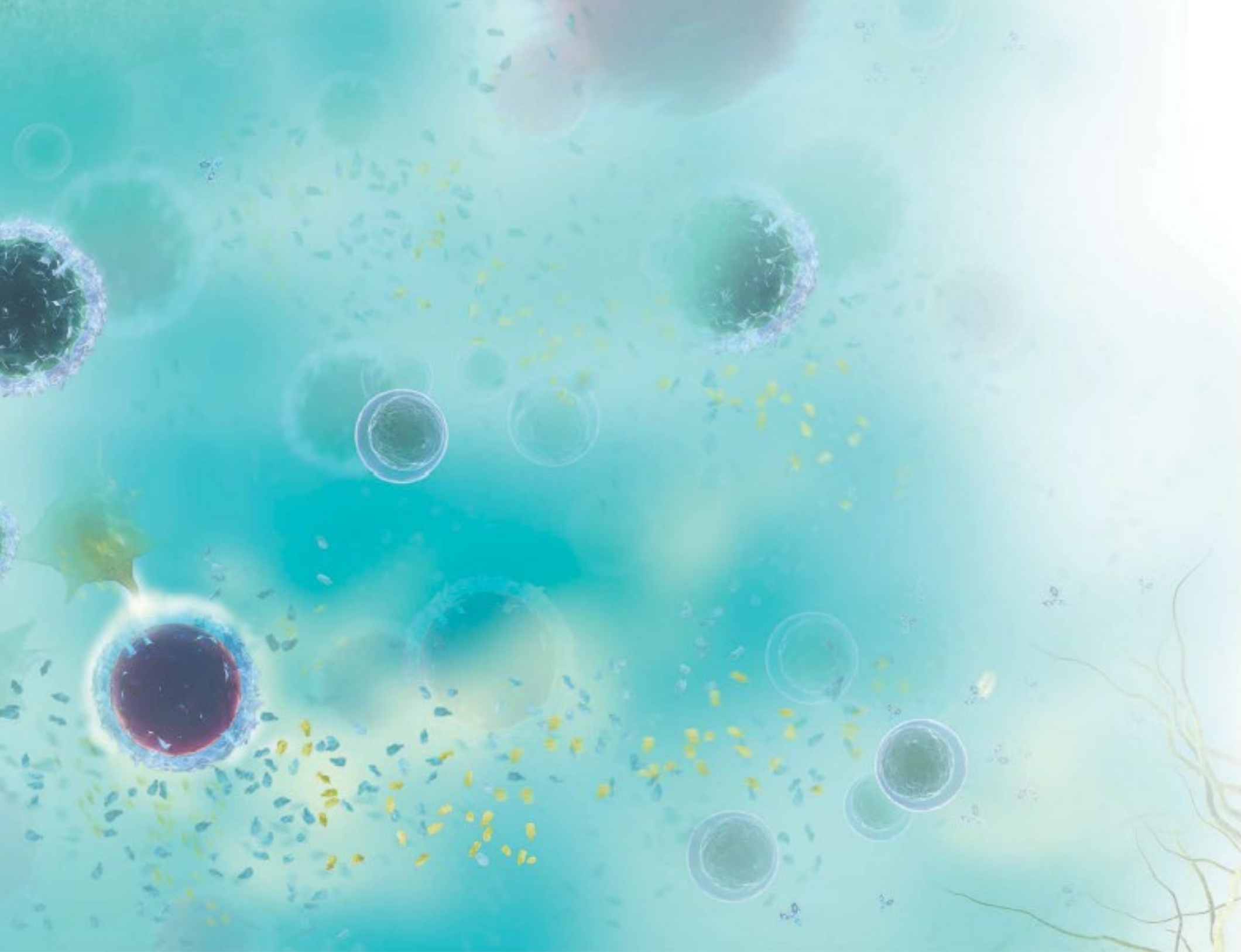


Gráfico 8: Señalización intracelular por enzimas JAK Resumen de la biología básica de la vía de señalización JAK.^{6,7,8} Los receptores específicos en la superficie de una célula reconocen citoquinas específicas. Cuando una citoquina se une a su receptor como una llave en una cerradura, el mensaje es llevado dentro de la célula por la activación de la JAK que está unida a la porción intracelular del receptor. JAK activa una proteína intracelular STAT que transmite el mensaje al núcleo de la célula para producir la actividad (respuestas biológicas) asociada con esa citoquina. La señalización de citoquinas termina por un mecanismo de retroalimentación negativo; uno de sus mecanismos es la defosforilación del complejo receptor por tirosina fosfatasas. Por ejemplo, las proteínas supresoras de la señalización de citoquinas (SDSC), inducidas por la activación STAT, inhiben las señales en las vías JAK.



3 | UN NUEVO ENFOQUE PARA EL TRATAMIENTO DEL PRURITO

EN ESTE CAPÍTULO

Enfoque Tradicional para el Tratamiento de las Condiciones Alérgicas de la Piel en el Perro y Dermatitis Atópica Canina

Citocinas como Destinatarias Terapéuticas para el Prurito Agudo y Crónico

Cada médico veterinario, ya sea especialista o generalista, conoce cómo luce el prurito crónico y puede recordar el nombre de un paciente que lo padece. Los perros con alergia crónica, con frecuencia presentan piel enrojecida (liquenificación) hiperpigmentación, alopecia, olor e infecciones. Sus dueños se frustran y se sienten cansados de escuchar a su perro rascarse durante la noche. La gran



Inflamación e infección secundaria en un perro atópico

cantidad de medicamentos que tienen en el hogar iguala a aquéllos que tiene el médico veterinario en sus estantes.

ENFOQUE TRADICIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CONDICIONES ALÉRGICAS DE LA PIEL EN EL PERRO Y DERMATITIS ATÓPICA CANINA

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de las condiciones pruríticas requieren de identificación de la causa subyacente del prurito, el manejo de infecciones secundarias (por ej., Staphylococcus, Malassezia, etc.) y los regímenes de tratamiento de acuerdo al nivel de gravedad de los síntomas. El tratamiento habitualmente requiere de un enfoque multimodal dirigido a:

- Tratar la causa subyacente
- Combatir el prurito
- Minimizar el trauma auto-producido para evitar otras lesiones en la función de barrera de la piel
- Seguir los pasos para eliminar reagudizaciones agudas

3 | UN NUEVO ENFOQUE PARA EL TRATAMIENTO DEL PRURITO

El tratamiento actual del prurito en perros incluye el uso de algún tipo de corticoesteroide. Los corticoesteroides son muy efectivos para combatir el prurito y la inflamación asociados a varias condiciones alérgicas. Sin embargo, los corticoesteroides se relacionan con los ya conocidos efectos colaterales multisistémicos y son apropiados desde el punto de vista médico sólo en el corto plazo o para un uso intermitente (Gráfico 9). Además, los pacientes pueden discontinuar el tratamiento, haciendo que los regímenes resulten complicados. Y los dueños de las mascotas con frecuencia se quejan de los efectos colaterales inaceptables como la poliuria y la polidipsia. Ello condujo a una búsqueda de alternativas a los tratamientos en base a esteroides.

Los antihistamínicos son alternativas comunes para tratar a perros con alergia. Sin embargo, ellos pueden hacer que los pacientes presenten letargia y mareos, y existe escasa evidencia que ayude a demostrar que son eficaces. La ciclosporina A ciclosporina evidenció un efecto clínico significativo pero en general existe una demora en el inicio de la acción de varias semanas, lo que hace que sea inapropiado como tratamiento único. Años atrás, el prurito se consideraba como un componente molesto de la enfermedad alérgica en la dermatología humana y veterinaria. Muchos expertos ahora ven al prurito

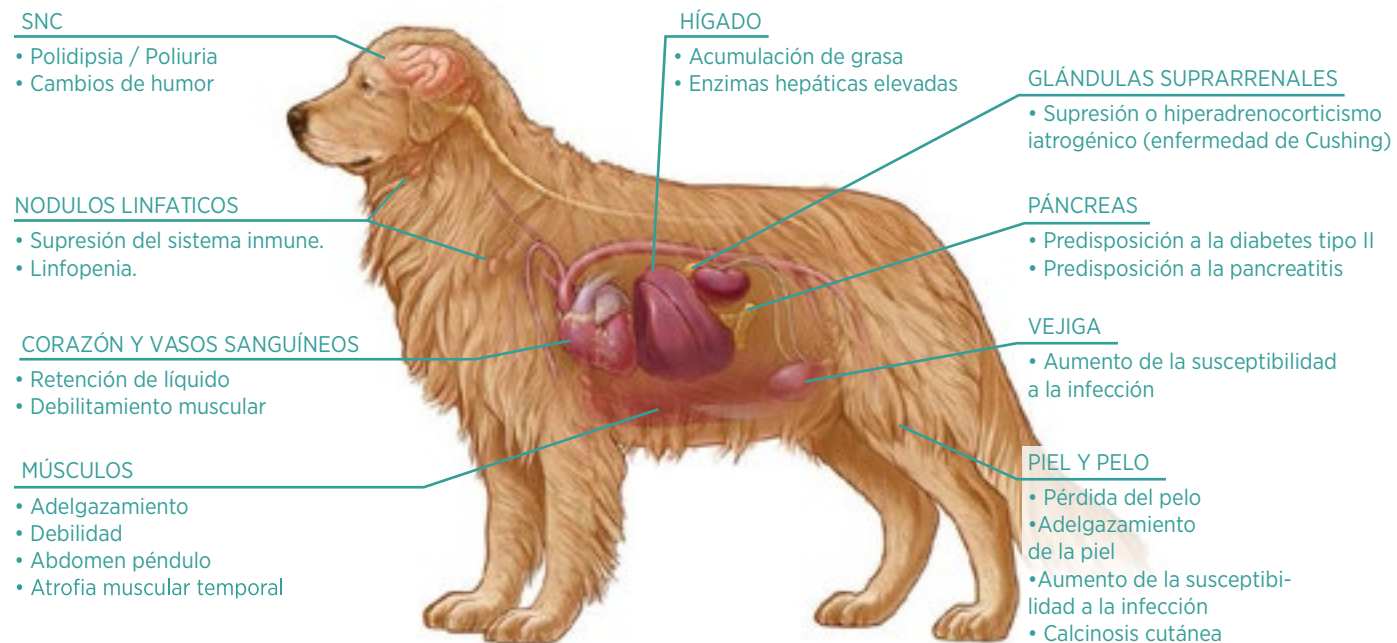


Gráfico 9: Inconvenientes de la terapia con corticosteroides Resumen de los efectos secundarios multisistémicos de la terapia con corticosteroides en los perros.

como un signo clínico que debe tratarse de inmediato. Ello se debe en parte al reconocimiento de los efectos patológicos del prurito crónico como también del impacto significativo del prurito en la calidad de vida del paciente.

Las opciones actuales de tratamiento de la dermatitis alérgica en perros presentan muchas desventajas, inclusive: falta de eficacia, demora en el inicio de la acción y efectos multisistémicos. Además, los efectos colaterales molestos como poliuria/polidipsia/polifagia, etc. pueden observarse aun con el uso de bajas dosis de esteroides. Muchos de estos efectos colaterales pueden presentar un alto impacto en la calidad de vida de las mascotas y sus propietarios.

Para muchos pacientes, el tratamiento requiere de una combinación sistémica y tópica que con frecuencia se suma a una variedad de tratamientos que el dueño debe administrar.



CITOCINAS COMO DESTINATARIAS TERAPÉUTICAS PARA EL PRURITO AGUDO Y CRÓNICO

Las citoquinas cumplen una función clave en la inflamación de la piel y las señales neurológicas que producen el prurito. La supresión de la transmisión de estas señales mediante la inhibición de las citoquinas es la base de un nuevo enfoque terapéutico para controlar la picazón y la inflamación en pacientes alérgicos y atópicos. Los científicos ahora creen que existen mejores opciones de tratamiento: productos con efectos multisistémicos que pueden utilizarse de manera segura para un tratamiento en el corto y en el largo plazo. Ellos se basan en mayor

información sobre el hecho que las citoquinas están involucradas en diferentes puntos de la cascada bioquímica, como parte del prurito agudo y crónico, y sobre las contribuciones que efectúan las citoquinas en los cambios físicos que se producen en la piel de los pacientes alérgicos.

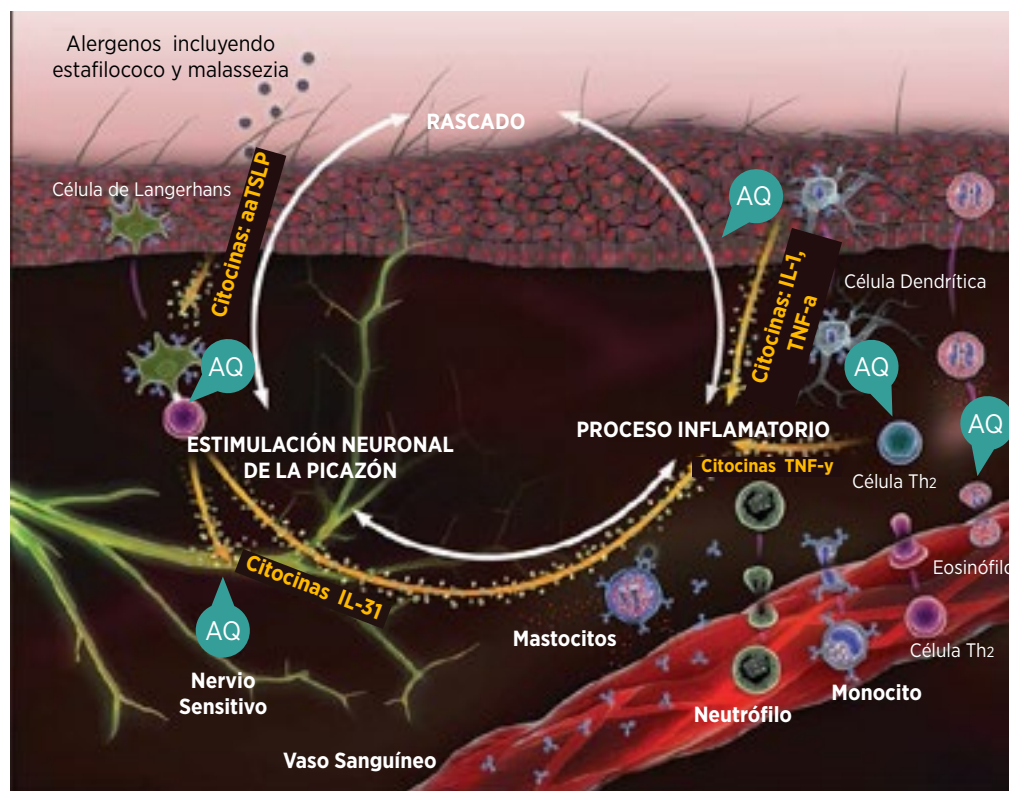
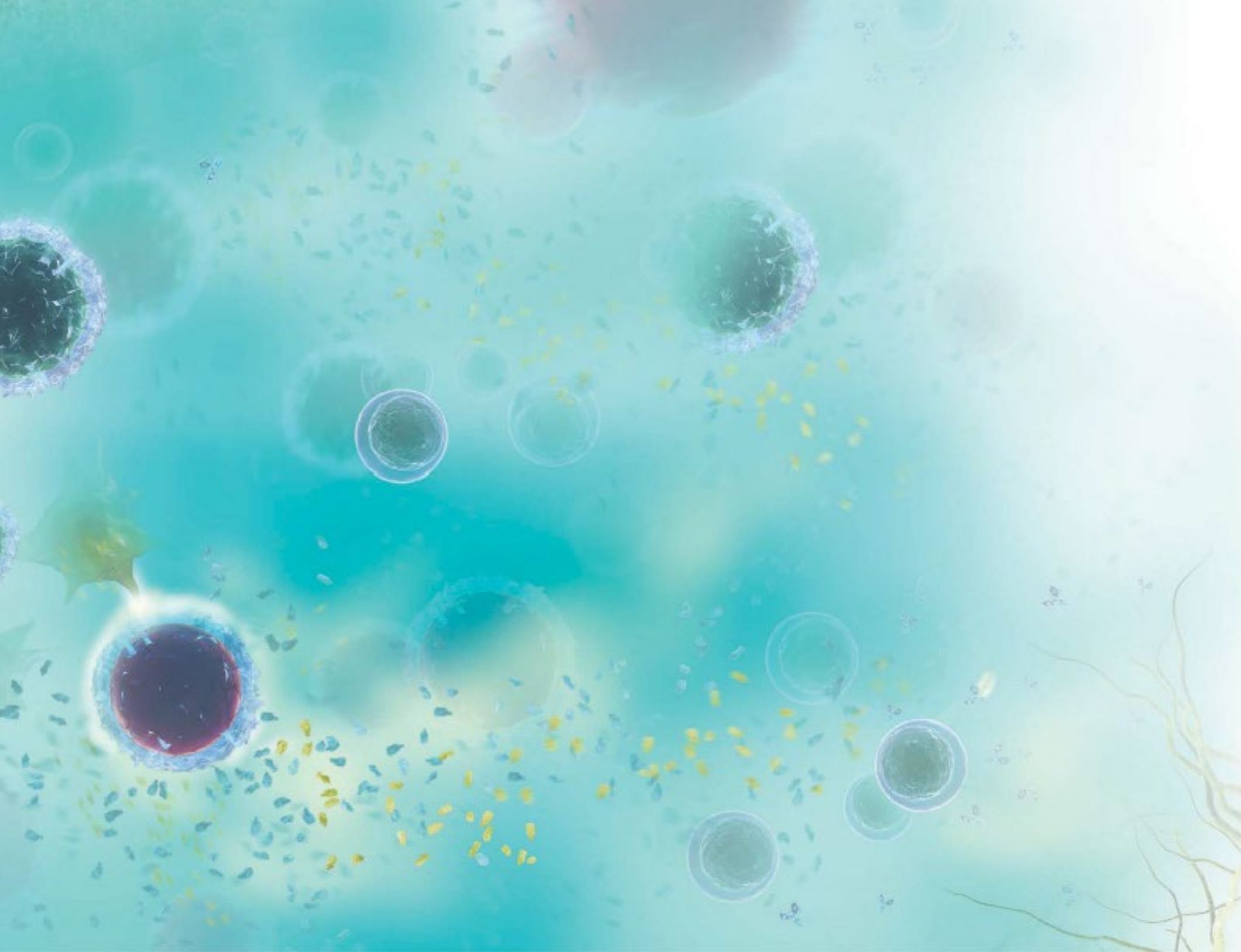


Gráfico 10: APOQUEL® se dirige a las citoquinas en múltiples sitios en el ciclo del prurito APOQUEL® inhibe la acción de las citoquinas pruritogénicas, pro-alérgicas y pro-inflamatorias como IL-4, IL-13 e IL-31, a través de la inhibición de la actividad de la enzima JAK1 en múltiples localizaciones celulares. (AQ, APOQUEL, Th, T helper).



4 | APOQUEL® (oclacitinib) – A PRIMERA VISTA

EN ESTE CAPÍTULO

Resumen del Producto

Dosis y Presentación

RESUMEN DEL PRODUCTO

APOQUEL® (oclacitinib) es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK) que inhibe la actividad de una variedad de citoquinas dependientes de la actividad de la enzima JAK. Las citoquinas a las cuales llega oclacitinib son pro-inflamatorias y pruritogénicas, y cumplen una función clave en las respuestas alérgicas y en la estimulación del prurito. Sin embargo, oclacitinib puede producir efectos en otras citoquinas (por ejemplo en aquellas involucradas en la defensa del huésped y la hematopoyesis) con la posibilidad de efectos indeseables (Tabla 1).

Tabla 1 | Descripción general de APOQUEL®

APOQUEL	DESCRIPCIÓN
Clase Activa / Drogas	Oclacitinib es un nuevo inhibidor de JAK dirigido específicamente a inhibir las enzimas JAK1
Indicaciones	Tratamiento del prurito asociado con dermatitis alérgica en perros Tratamiento de las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica en perros

Continúa en la próxima página...

4 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – A PRIMERA VISTA

Tabla 1 | Descripción general de APOQUEL®

APOQUEL	DESCRIPCIÓN
Dosificación y administración	<p>0,4-0,6 mg/kg administrados por vía oral dos veces al día durante 14 días seguidos de 0,4-0,6 mg/kg una vez al día como terapia de mantenimiento</p> <p>Se puede administrar con o sin alimento</p>
Presentación	<p>Comprimido recubierto marcado por la mitad</p> <p>3 comprimidos: 3,6 mg, 5,4 mg y 16 mg para la dosificación conveniente de perros de 3 a 80 kg</p> <p>Todos los comprimidos se envasan en blíster de aluminio / PVC / Aclar (cada tira contiene 10 comprimidos recubiertos)</p>
Eficacia	<p>Disminución rápida de la picazón a las 4 horas posteriores a la administración en ensayos de laboratorio, sin retraso en el efecto del tratamiento</p> <p>Inicio más rápido que prednisolona y dexametasona en ensayos de laboratorio</p> <p>Eficacia antiprurítica y antiinflamatoria sostenida durante el período de dosificación</p> <p>Eficacia similar a la prednisolona en ensayos clínicos en perros con dermatitis alérgica</p> <p>Mejora tanto del prurito como de las lesiones cutáneas en perros con dermatitis atópica</p> <p>Eficacia similar a la de Atopica (ciclosporina A) en ensayos clínicos en perros con dermatitis atópica</p> <p>Eficacia mantenida con dosificación continua</p>
Seguridad	<p>Seguro para el tratamiento a corto y largo plazo; sin limitación en cuanto a la duración de la terapia</p> <p>Los efectos secundarios más comúnmente informados son vómitos y diarrea</p> <p>Ausencia de muchos de los efectos secundarios molestos asociados con los corticosteroides (poliuria, polifagia, jadeo)</p>
Otro	<p>Puede utilizarse durante la realización de pruebas de alergia intradérmica o en suero</p> <p>No hay restricciones sobre el uso conjunto con vacunas durante el tratamiento</p> <p>Alto margen de seguridad en relación con el potencial de interacciones metabólicas entre fármacos debido a la inhibición mínima del citocromo P450</p>

4 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – A PRIMERA VISTA

DOSIS Y PRESENTACIÓN

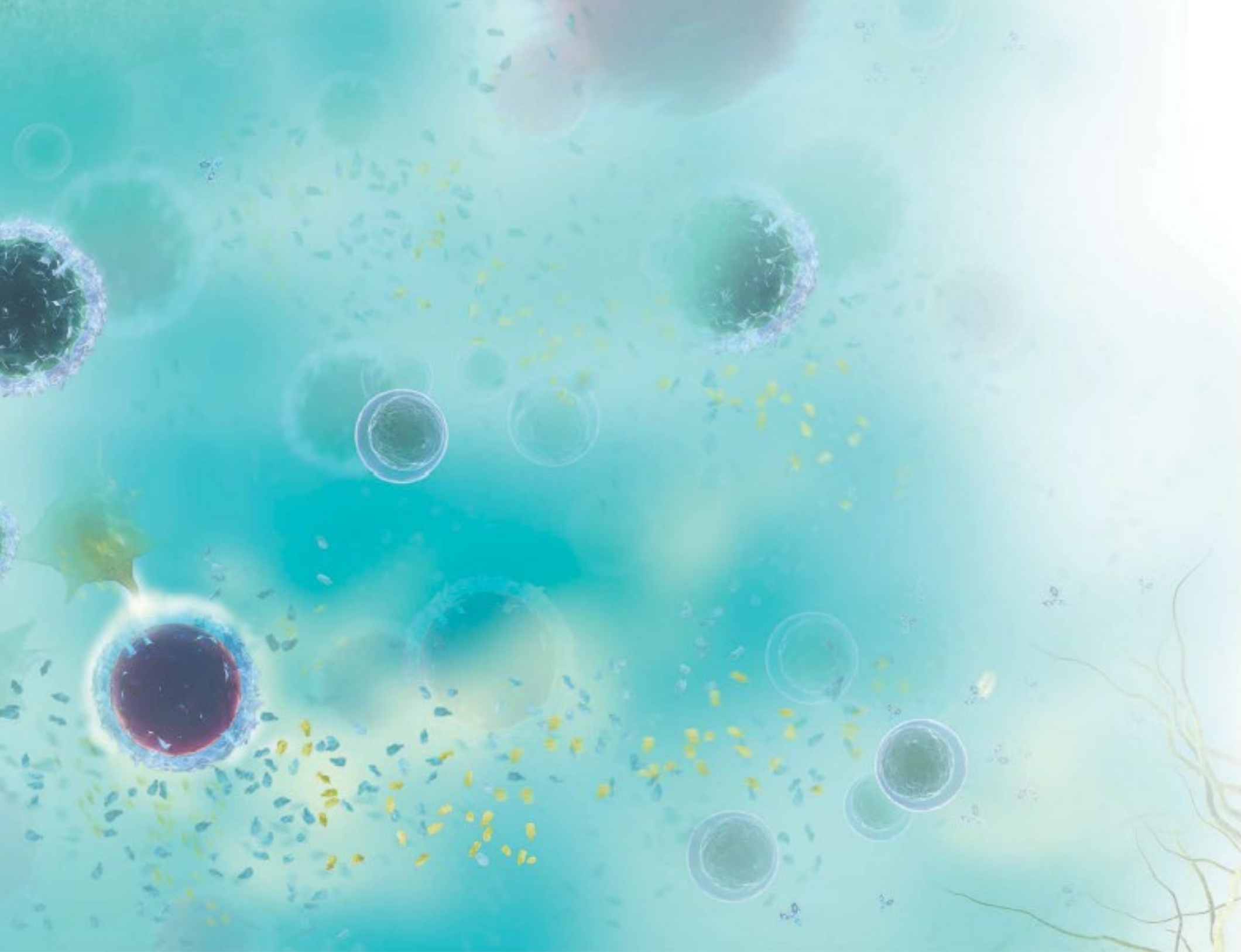
La dosis de APOQUEL® (oclacitinib) es de 0,4-0,6 mg/kg administrado por vía oral dos veces en el día por hasta 14 días seguido de una dosis diaria única de 0,4-0,6 mg/kg como mantenimiento (Tabla 2).

APOQUEL® (oclacitinib) puede administrarse con o sin alimento.



Tabla 2 | Cuadro de dosis de APOQUEL®

PESO CORPORAL DEL PERRO, KG	CONCENTRACIÓN Y NÚMERO DE COMPRIMIDOS APOQUEL® A ADMINISTRAR		
	3,6 mg	5,4 mg	16 mg
3 - 4,4	0,5	-	-
4,5 - 5,9	-	0,5	-
6 - 8,9	1	-	-
9 - 13,4	-	1	-
13,5 - 19,9	-	-	0,5
20 - 26,9	-	2	-
27 - 39,9	-	-	1
40 - 54,9	-	-	1,5
55 - 80	-	-	2



5 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – FARMACOLOGÍA

EN ESTE CAPÍTULO

Modo de Acción de APOQUEL® (oclacitinib)

Efectos Farmacológicos para la Evaluación de Ensayos de Laboratorio de APOQUEL® (oclacitinib) en Perros

Ausencia de Interferencia con Pruebas de Diagnóstico

RESUMEN DE LA FARMACOLOGÍA

APOQUEL combate de manera selectiva la inhibición de las citoquinas dependientes de JAK-1 involucradas en el prurito y la alergia

-Destinado de manera selectiva a las citoquinas pro-alérgicas y pro-inflamatorias, APOQUEL detiene el prurito en su origen, sin los efectos colaterales multisistémicos de los glucocorticoides

APOQUEL produce efectos anti-pruríticos y antiinflamatorios

APOQUEL cuenta con un rápido inicio del efecto

-En ensayos modelo realizados en laboratorio, APOQUEL® disminuyó el prurito dentro de las 4 horas de la administración, más rápido que con la prednisolona o la dexametasona

-APOQUEL disminuyó el prurito de manera significativa en 24 horas, en casos clínicos de dermatitis alérgica

-De modo diferente a la ciclosporina, no existen demoras para que el paciente experimente los beneficios de los efectos anti-pruríticos y antiinflamatorios con APOQUEL

No existe límite respecto a la duración de la administración en el rótulo de APOQUEL
-Se seleccionó el régimen de dosis para el uso clínico de APOQUEL para maximizar la eficacia y minimizar los posibles efectos colaterales con la administración crónica del producto

APOQUEL se absorbe de manera rápida y correcta luego de la administración

-El tiempo promedio hasta alcanzar la concentración máxima en plasma (Tmax) en perros es menor a 1 hora. APOQUEL es 89% biodisponible luego de su administración oral

APOQUEL puede administrarse con o sin alimento

APOQUEL cuenta con una unión proteica baja en perros (66,3% - 66,7%)

-El mayor mecanismo de eliminación de APOQUEL en perros es el metabolismo
-APOQUEL se metaboliza en un metabolito principal, producto de la oxigenación, y gran cantidad de metabolitos más pequeños

No se observó acumulación al administrar APOQUEL en perros durante 6 meses

APOQUEL inhibe al mínimo las isoenzimas del citocromo P450, minimizando así la posibilidad de interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos.

-Las concentraciones inhibitorias (IC50) de oclacitinib para las isoenzimas del citocromo P450 son 50 veces mayores a las concentraciones máximas (Cmáx) en plasma observadas con la dosis utilizada. Por consiguiente, sólo en una situación de sobredosis aguda, se alcanzarían estas concentraciones

A diferencia de los glucocorticoides, APOQUEL no interfiere en los resultados de los análisis de alergia vía intradérmica o en suero, las pruebas de diagnóstico pueden completarse mientras se trata al perro con APOQUEL

MODO DE ACCIÓN DE APOQUEL® (OCLACITINIB)

APOQUEL® es una JAKi selectiva que, administrado con la dosis indicada en el rótulo, inhibe principalmente a JAK1, la forma de enzima involucrada en la acción de las citoquinas asociadas a prurito e inflamación, con un mínimo impacto en JAK2, la forma de la isoenzima asociada a las citoquinas involucradas en la hematopoyesis y en la función inmune innata (Tabla 3).

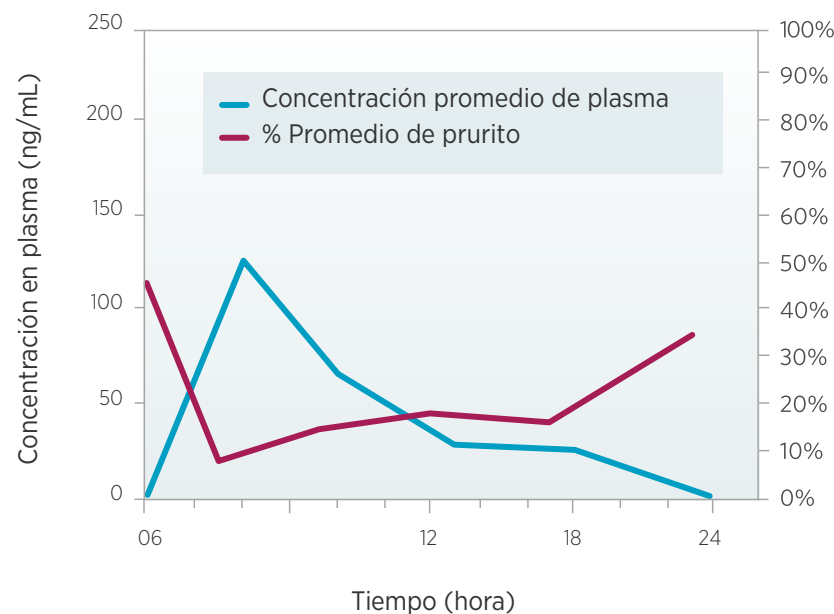
Tabla 3 | APOQUEL® e inhibición de JAK - Inhibición con APOQUEL® de las enzimas JAK y los procesos biológicos^{14,15,16,17}

ESTUDIO BASADO EN CELULAS	PAR JAK IMPACTADO	IC50, nM (± DE)*
Función de IL-2 canina en sangre total de Beagles	JAK1 / JAK3	63 ± 3 (n=24)
Función de IL-2 canina en sangre total de raza mestiza	JAK1 / JAK3	189 ± 39 (n=23)
Función de IL-4 humana en células	JAK1 / JAK3	249 ± 19 (n=11)
Función de IL-6 humana en células	JAK1 / JAK2	159 ± 58 (n=5)
Función de IL-13 humana en células	JAK1 / TYK2	115 ± 7 (n=2)
Función IL-31 canina en células	JAK1 / JAK2	36 ± 6 (n=5)
Función EPO canina (Beagle) en células	JAK2	1020 ± 189 (n=9)
Función GM-CSF humana en células	JAK2	1090 ± 110 (n=10)
Función de IL-12 humana en células	JAK2 / TYK2	>3000
Función de IL-23 humana en las células	JAK2 / TYK2	>3000

*IC50 concentración inhibitoria media, medición cuantitativa que indica la concentración de un medicamento en particular necesario para inhibir determinado proceso biológico (o componente de un proceso, por ejemplo, una enzima) a la mitad. IC50 permite evaluar la efectividad de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica.

Existe una relación directa entre los niveles de oclacitinib en plasma y la reducción del prurito al evaluar perros en laboratorio, en el cual el prurito se induce por inyección de IL-31 (Gráfico 11).

Gráfico 11: Relación de APOQUEL® con el nivel de prurito - Modelo de perro: concentración plasmática de oclacitinib y magnitud (%) del prurito inducido por IL-31 después de una dosis de 0,4 mg/kg de oclacitinib.

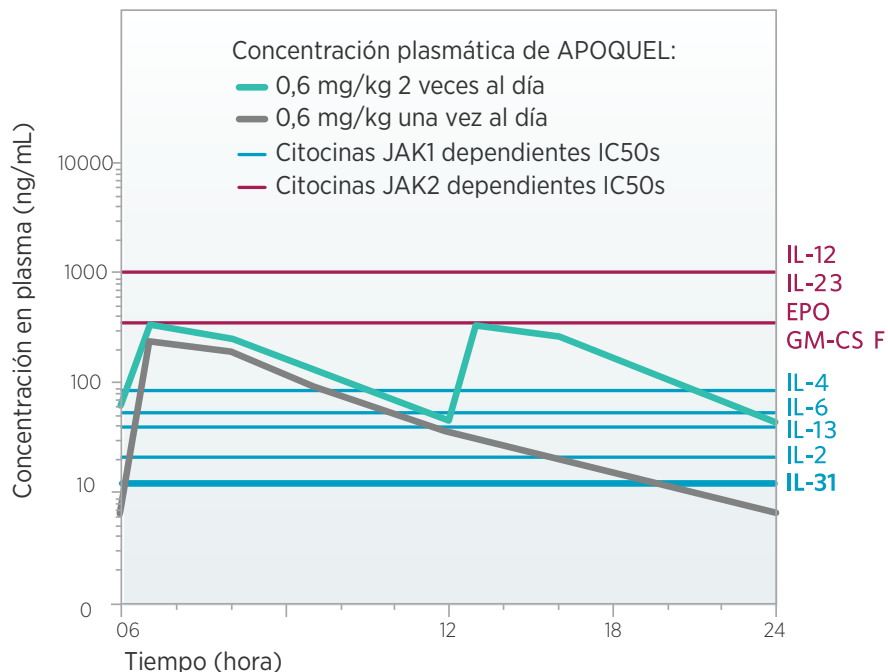


5 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – FARMACOLOGÍA

APOQUEL® (oclacitinib) cuenta con un perfil farmacocinético ideal para la administración oral:

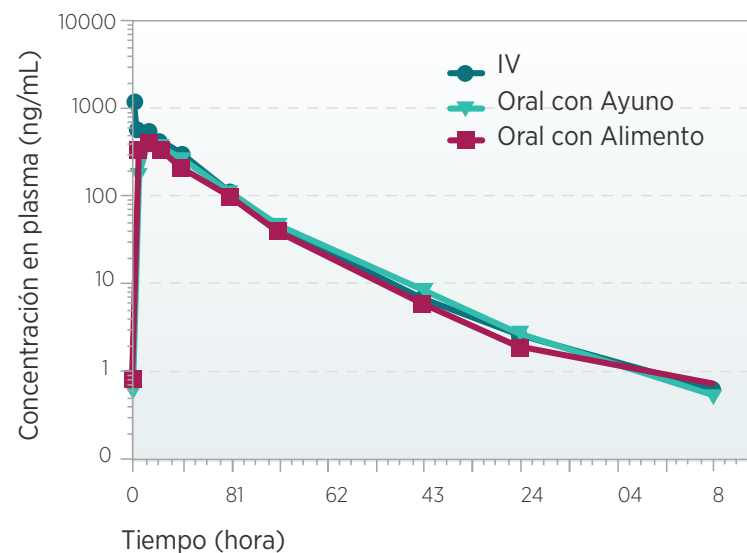
- Rápida absorción
- Biodisponibilidad oral elevada
- Puede administrarse con o sin alimento

Gráfico 12: Relación de dosis de APOQUEL® con el grado de inhibición de las citoquinas - Relación entre la concentración plasmática de APOQUEL® y la IC50 de varias citoquinas JAK1 dependientes y JAK2 dependientes.^{15,16,17,18}



La dosis y el régimen de administración de APOQUEL® indicados en el rótulo se seleccionó específicamente para maximizar el efecto de las citoquinas dependientes de JAK-1 asociadas a alergia y condiciones atópicas en perros y para minimizar el efecto sobre las citoquinas dependientes de JAK-2 asociadas a la función inmune innata y la hematopoyesis, reduciendo la posibilidad de los efectos colaterales asociados a esta inhibición (Gráfico 12). El régimen también ofrece un "descanso" o un período de tiempo entre dosis durante el cual la función de las citoquinas se recupera y la supresión no se completa, permitiendo funciones homeostáticas normales de las citoquinas para poder continuar y así ofrecer el mayor margen de seguridad con una administración crónica.

Gráfico 13: Dosis de APOQUEL® con y sin alimento - Concentración promedio de oclacitinib en plasma – perfiles de tiempo luego de la administración intravenosa y oral de APOQUEL® en perros con alimento y en ayuno.^{10,19}



5 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – FARMACOLOGÍA

La farmacocinética de APOQUEL® es ideal para la administración oral. Se absorbe de manera rápida y correcta con un Tmax menor a 1 hora. La biodisponibilidad oral de oclacitinib es 89% en perros. Se demostró que la digestión no afecta de manera significativa el índice de absorción de APOQUEL y puede administrarse en perros con o sin alimento (Gráfico 13).

La inhibición in vitro de las enzimas del citocromo P450 en el hígado de los perros con oclacitinib fue mínima (Gráfico 14). La IC50 de oclacitinib para las isoenzimas del citocromo P450 es 50 veces mayor a la Cmax observada con la dosis en uso. En base a estos datos farmacológicos, las interacciones relevantes desde el punto de vista clínico entre medicamentos no serían predecibles de ocurrir con oclacitinib, y en el ensayo clínico no se observó ninguna. APOQUEL® presenta una unión proteica baja en perros (66,3% - 69,7%).

El mayor mecanismo de eliminación de oclacitinib en perros es el metabolismo.

APOQUEL se metaboliza en un metabolito principal, producto de la oxigenación, y varios metabolitos más pequeños.

Otros parámetros farmacológicos de oclacitinib se presentan en la Tabla 4.

ENSAYOS DE LABORATORIO PARA EVALUAR LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS IN VIVO DE APOQUEL® (OCLACITINIB) EN PERROS

Cuando se comenzó a investigar APOQUEL®, los científicos de Zoetis utilizaron diferentes modelos de laboratorio del prurito canino y de las enfermedades alérgicas, inclusive un modelo IL-31 y un modelo de dermatitis alérgica por pulgas (DAP).

Gráfico 14: Inhibición del citocromo P450 - Inhibición in vitro de enzimas del citocromo P450 del hígado canino con oclacitinib.^{10,20}

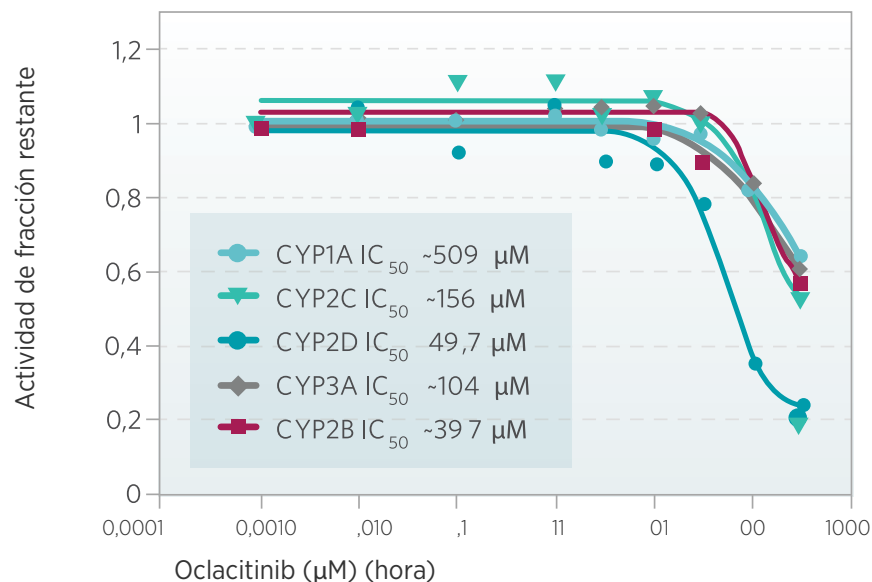


Tabla 4 | Resumen de los parámetros farmacológicos de APOQUEL® enumerados en el resumen de las características del producto en la UE.¹¹

CL promedio (mL/h/kg)	316
CL promedio (mL/min/kg)	5,3
Vdss (mL/kg)	942
Cmax (ng/mL)	333
Tmax (horas)	< 1
t½ (horas) IV	3,5
t½ (horas) PO	4,1

CL: eliminación; Vdss: volumen de distribución en estado en equilibrio; h: hora; t½, vida útil; IV: intravenoso; PO: oral

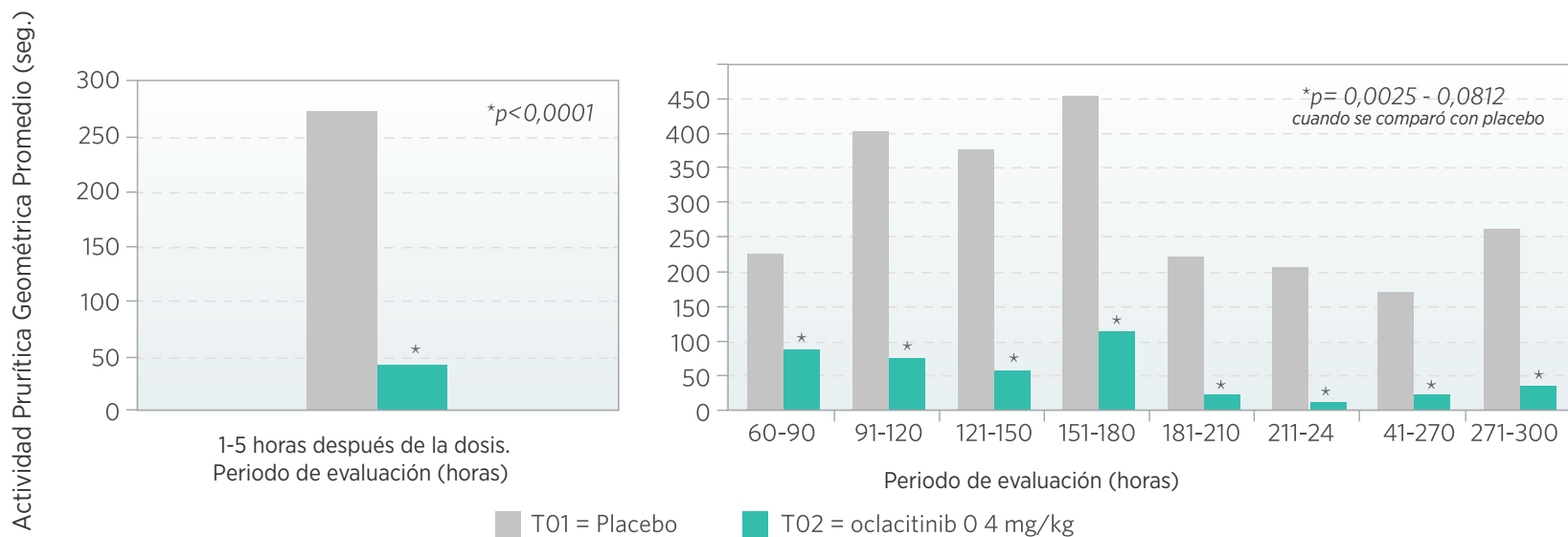
A principio del proceso de desarrollo, estos modelos se utilizaron para confirmar la eficacia de oclacitinib in vivo en relación con los dos efectos farmacológicos clave de la molécula (anti-prurítico y antiinflamatorio). Estos modelos también se utilizaron para comparar APOQUEL con productos en uso para la alergia y la enfermedad atópica a fin de garantizar que oclacitinib cumpliera con el objetivo de Zoetis de identificar una molécula que ofrezca ventajas clínicas sobre los tratamientos actuales disponibles, inclusive:

- Rápido inicio del efecto (igual o más rápido que los glucocorticoides)
- Eficacia anti-prurítica contundente (similar o superior a los tratamientos actuales respecto a la capacidad de disminuir el prurito y curar las lesiones en la piel)
- Menor cantidad de efectos multisistémicos (en especial la posibilidad de menor poliuria y polidipsia que con los glucocorticoides)

Oclacitinib redujo de manera significativa el prurito dentro de 1 hora desde su administración a perros alérgicos a pulgas en un ensayo de laboratorio.

En el primer ensayo se evaluó el inicio de la acción anti-prurítica de oclacitinib en la alergia por pulgas, en perros mestizos.^{15,21,22} Una única dosis de 0,4 mg/kg de oclacitinib (n=8) se comparó con placebo (n=8). Los comportamientos pruríticos evaluados incluyeron rascado, lamido y frotado de la hora 1 a 5 luego de la administración de la dosis del medicamento de prueba (oclacitinib o placebo). Comenzando a la hora 1 y hasta el momento de la observación a las 5 horas oclacitinib redujo de manera significativa el prurito en comparación con el con-

Gráfico 15: Efecto de oclacitinib sobre el prurito canino - En un modelo de laboratorio, oclacitinib (sal de citrato) redujo significativamente el prurito en perros con dermatitis alérgica a las pulgas (DAP) durante un período de observación de 4 horas comenzando una hora después de la dosis.



Oclacitinib redujo de manera significativa ($p=0,0013$) el prurito inducido en laboratorio en perros, inyectando IL-31 dentro de 1 a 3 horas posteriores a la administración pero no se observó una disminución significativa con prednisolona.

trol negativo, tan pronto como durante el primer intervalo y en cada intervalo evaluado (Gráfico 15).

En un ensayo separado con el mismo modelo, se evaluó el inicio de la acción de la prednisolona oral administrada con 1 mg/kg de peso corporal (Gráfico 16)^{15,23}

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,1$) en el placebo, 8-12 horas después de la administración de prednisolona, pero no se observó una deferencia significativa a las 1-5 horas.

La eficacia anti-prurítica comparativa de oclacitinib también se evaluó en un modelo de laboratorio del prurito mediante IL-31, un pruritógeno conocido en perros asociado a la dermatitis alérgica canina (Gráfico 17).^{22,24} Los perros de laboratorio (8 por grupo) recibieron una dosis oral única de lo siguiente: oclacitinib con la dosis indicada en el rótulo (0,4 mg/kg), prednisolona (0,25 mg/kg) o prednisolona (0,50 mg/kg). La clasificación prurítica promedio se determinó 1 a 3 horas luego de la administración de la dosis.

Gráfico 16: Validación del modelo de prurito DAP utilizando tratamientos actuales - Inhibición del prurito después de la administración de prednisolona en perros alérgicos a pulgas. Los datos son la media de los cuadrados mínimos (MCM) \pm DE.

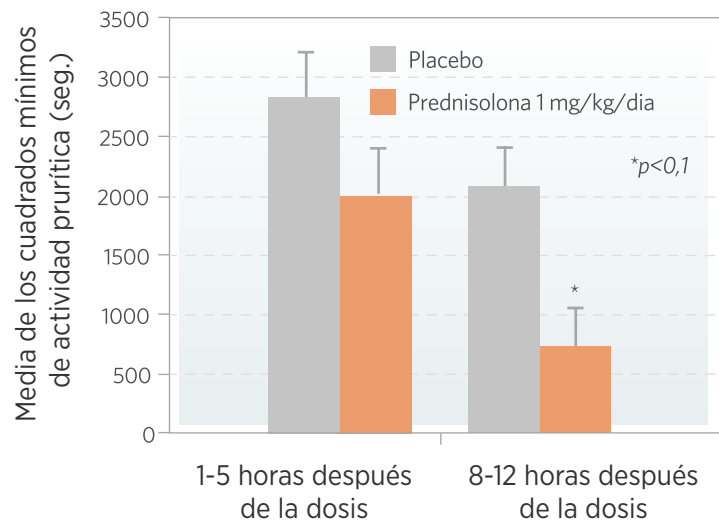
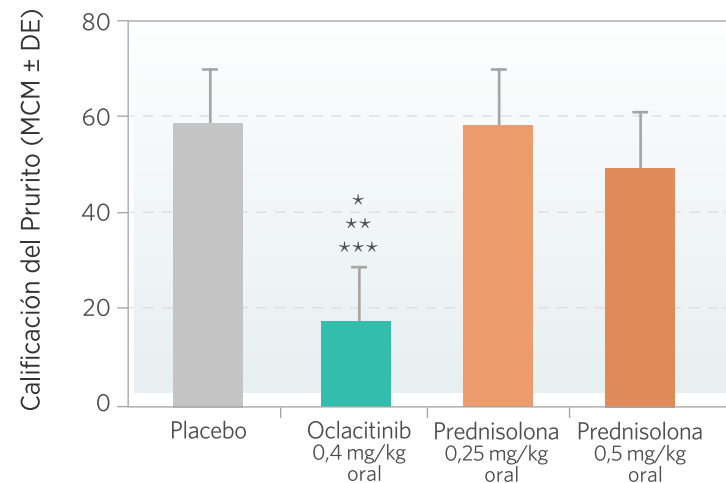


Gráfico 17: Inhibición relativa del prurito inducido por IL-31 con oclacitinib y prednisolona en un modelo canino - Inhibición del prurito inducido por IL-31 con una sola dosis de oclacitinib o prednisolona en perros alérgicos a las pulgas.



* $p=0,0202$ vs. placebo; ** $p=0$, vs. 0,25 mg/kg de prednisolona
*** $p=0,024$ vs. 0,5 mg/kg de prednisolona

Resultó interesante en esta etapa inicial pre-clínica caracterizar al oclacitinib respecto del inicio de la actividad anti-prurítica, en comparación con los productos inyectables. Esto se evaluó en una investigación de laboratorio con el mismo modelo de prurito inducido por IL-31.^{25,26}

En el ensayo se comparó una dosis oral única de oclacitinib con la dosis indicada en el rótulo (0,4 mg/kg por vía oral) con una dosis única de dexametasona (0,2

mg/kg inyectada por vía intramuscular). De 1 a 3 horas luego de la administración de la dosis, la clasificación del prurito promedio evaluado fue significativamente menor ($p=0,0001$) en los perros tratados con oclacitinib ($n=8$) que en los perros ($n=8$) que recibieron una inyección de dexametasona (Gráfico 18).

Gráfico 18: Inhibición relativa del prurito inducido por IL-31 con oclacitinib y dexametasona en un modelo canino - Efectos del placebo, oclacitinib y dexametasona sobre el prurito inducido por IL-31 en laboratorio, en Beagles.

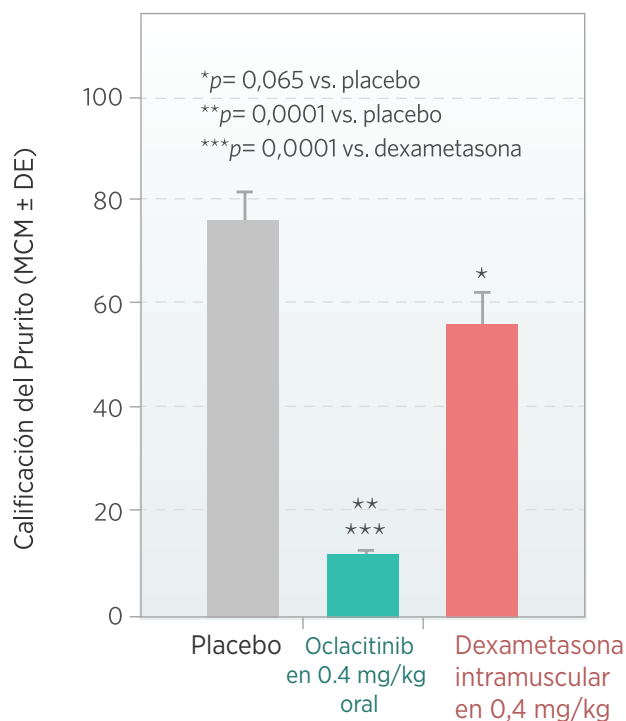
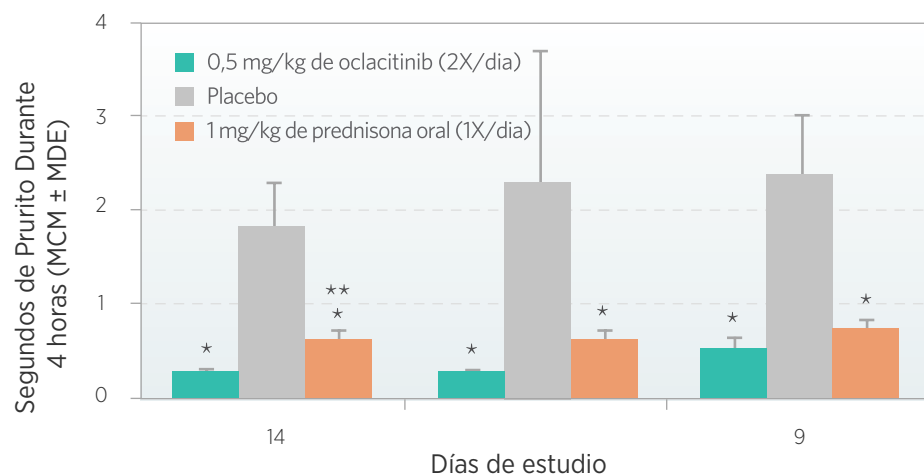


Gráfico 19: Efectos antipruríticos relativos a oclacitinib y prednisona utilizando un modelo canino - Efectos del placebo, oclacitinib (sal de citrato) y prednisona en la duración promedio del prurito (segundos) en perros alérgicos a la pulga, registrados durante intervalos de muestreo de 4 horas en varios días de ensayo.***



* $p < 0,05$ en comparación con placebo

** $p < 0,05$ cuando oclacitinib se comparó con prednisona 0,5 mg

*** Oclacitinib administrado como citrato de oclacitinib (no como la formulación final de APOQUEL)

Gráfico 20: Efecto relativo de oclacitinib y prednisona en las lesiones dérmicas con un modelo canino - Efectos del placebo, oclacitinib (sal de citrato) y prednisona en la calificación de la lesión en perros mestizos alérgicos a la pulga durante varios días del ensayo. Oclacitinib administrado como citrato de oclacitinib (no como la formulación final de APOQUEL)

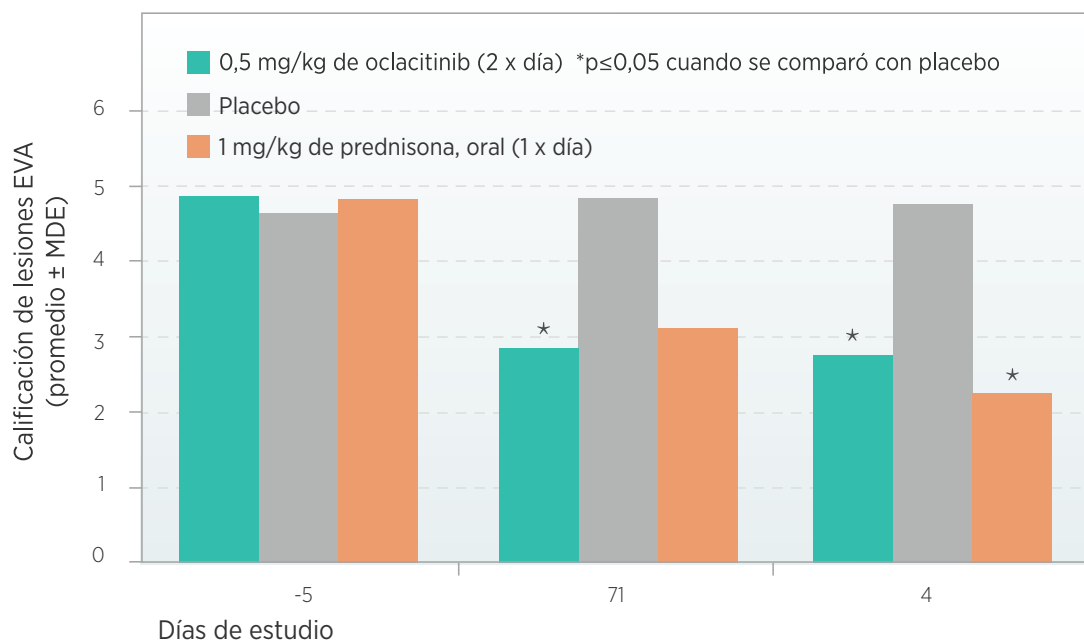


Tabla 5 | Impacto de oclacitinib y prednisolona sobre los resultados de las pruebas intradérmicas (IDT) - Número de perros (%) por el cambio observado en la sensibilidad a pruebas intradérmicas.

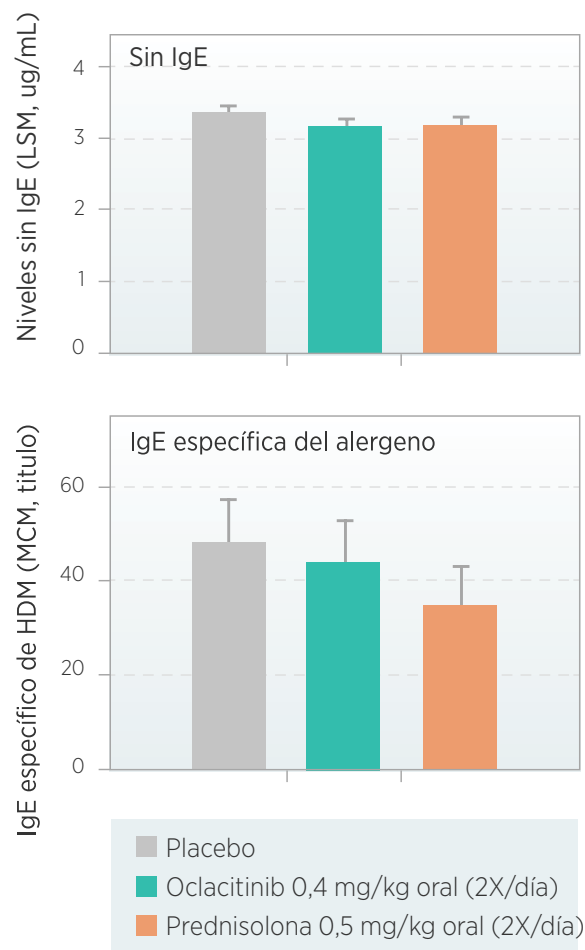
Grupo de tratamiento	Incremento	Sin cambio	Disminución	Pérdida
Placebo (n=8)	0	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0
Oclacitinib (n=8)	1 (12.5%)	2 (25%)	5 (62.5%)	0
Prednisolona (n=8)	0	0	4 (50%)	4 (50%)

Las investigaciones finales de laboratorio exploraron los efectos de oclacitinib en el prurito y las lesiones de la piel en perros con DAP. Los perros se infestaron con pulgas durante 1 mes antes de recibir el tratamiento y se trataron durante 21 días (Gráficos 19 y 20).²⁷ Los resultados informados muestran la duración del prurito y la clasificación de las lesiones en perros tratados por vía oral con el placebo o con oclacitinib 0,5 mg/kg dos veces en el día durante 14 días o prednisona 1 mg/kg una vez en el día durante 14 días. Los perros estudiados continuaron recibiendo el tratamiento hasta el día 21, pero los resultados no se informan aquí ya que sólo está representada la dosis del rótulo (dos veces por día en el día hasta el Día 14). El oclacitinib y la prednisona se asociaron a reducciones significativas en el prurito tras 1 día de tratamiento que persistieron por el período de tratamiento (Gráfico 19). Un investigador que desconocía el tratamiento en cada grupo (ciego) evaluó las lesiones en la piel en perros mediante una escala visual análoga (EVA). Transcurridos 7 días de tratamiento, sólo los perros tratados con oclacitinib presentaron una disminución estadísticamente significativa en la clasificación EVA de la lesión en comparación con el placebo (Gráfico 20).

AUSENCIA DE INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

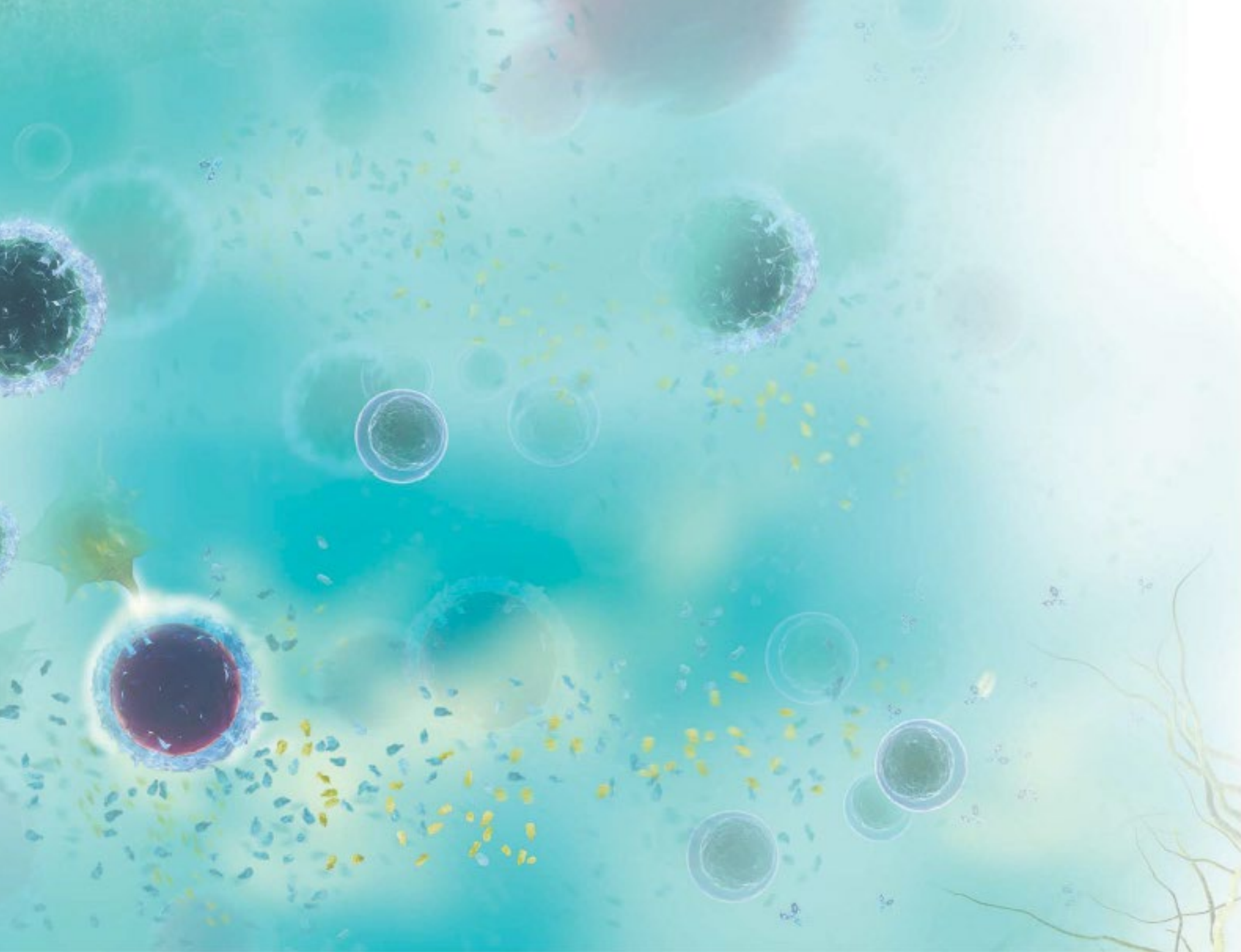
Se llevó a cabo un ensayo de laboratorio para evaluar el impacto de la dosis de oclacitinib indicada en el rótulo en los resultados de las pruebas intradérmicas (PID).²⁸ Perros de laboratorio (8 por grupo) sensibilizados con ácaros de hogar se sometieron a PID de sensibilidad en el inicio con antígeno de ácaros de hogar, antes de asignarse al azar y tratarse durante 14 días con placebo, oclacitinib con una dosis de 0,4 mg/kg dos veces por día o prednisolona con una dosis de 0,5 mg/kg dos veces en el día. Luego

Gráfico 21: Efecto del oclacitinib y prednisolona en los resultados de las pruebas serológicas - Efectos del placebo, oclacitinib y prednisolona en las pruebas serológicas.



de 14 días de tratamiento, cada perro se sometió a una segunda PID. Los resultados se registraron como un incremento, sin modificaciones, una disminución o la pérdida completa de la sensibilidad. Luego del tratamiento, todos los perros tratados con prednisolona demostraron una disminución o pérdida total de la sensibilidad mientras que los perros tratados con oclacitinib demostraron una de las siguientes opciones: un incremento, sin modificaciones, o una disminución en la sensibilidad PID (Tabla 5).

Además, hay datos disponibles que demuestran que oclacitinib no interfiere con las pruebas de serológicas IgE (Gráfico 21).^{28,29}



6 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – EFICACIA

EN ESTE CAPÍTULO

Prurito Asociado a Dermatitis Alérgica en Perros

Dermatitis Atópica Canina

RESUMEN DE LA EFICACIA

APOQUEL brinda un rápido alivio del prurito en perros con dermatitis alérgica y DA. Los perros en ensayos clínicos a campo evidenciaron una significativa disminución del prurito dentro de las 24 horas desde el inicio del tratamiento

- En contraposición con Atópica, APOQUEL no necesita administrarse durante varias semanas antes de que se produzca una respuesta clínica

APOQUEL demostró ser efectivo para el tratamiento del prurito asociado con dermatitis alérgica por una variedad de causas subyacentes:

- Dermatitis alérgica por pulgas
- Alergia al alimento
- Alergia por contacto
- Dermatitis atópica (DA)

APOQUEL demostró una eficacia similar a la prednisolona al disminuir el prurito en perros con dermatitis alérgica

APOQUEL demostró ser efectivo en el control de la DA canina, e incluso favorece mejoras en:

- Prurito
- Eritema
- Liquenificación
- Excoriaciones u otras lesiones en la piel

APOQUEL demostró ser efectivo en el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la DA

APOQUEL demostró ser efectivo y seguro en el uso a corto plazo y a largo plazo. No existe un límite respecto a la duración del tratamiento en el rótulo de APOQUEL

APOQUEL se administró en más de 1200 perros participantes de ensayos clínicos a campo en todo el mundo

6 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – EFICACIA

La eficacia y seguridad de APOQUEL® se estudió ampliamente en más de 1200 perros con hogar, en más de 8 países en todo el mundo. Diferentes ensayos se detallan aquí, y un listado completo de publicaciones revisadas por especialistas sobre APOQUEL (al momento de la publicación de esta monografía) se incluye en la Bibliografía. Los ensayos en esta sección avalan el uso de APOQUEL para el tratamiento de dermatitis y atópicas en perros mayores a los 12 meses de vida con una dosis de 0,4 – 0,6 mg/kg (0,18 – 0,27 mg/lb) dos veces por día durante 14 días, seguido por 0,4 – 0,6 mg/kg(0,18 – 0,27 mg/lb) una vez en el día como tratamiento de mantenimiento.

APOQUEL® (oclacitinib) demostró ser efectivo en disminuir el prurito, en mejorar las lesiones de la piel asociadas a dermatitis alérgica, y en controlar los signos de la DA en perros mayores a los 12 meses de vida. En ensayos clínicos posteriores a la aprobación, APOQUEL fue tan efectivo como la prednisolona para el tratamiento de la dermatitis alérgica en perros y tan efectivo como Atopica® en el control de la DA. Se observó eficacia en APOQUEL sin los efectos adversos típicos asociados a corticoesteroides como poliuria y polidipsia, y sin demoras en el inicio de la actividad esperable en la ciclosporina.

Tabla 6 | Resumen de los ensayos clínicos de APOQUEL® en perros alérgicos- Descripción general del programa global de ensayos clínicos de APOQUEL® en la dermatitis alérgica.

REGION / PAÍS	COMPARADOR / NÚMERO DE PERROS INSCRIPTOS	Nº DE CLINICAS EN EL ESTUDIO
Estados Unidos	APOQUEL: 216 perros Control negativo (placebo): 220 perros	26
Australia	APOQUEL: 61 perros Delta Cortef® (prednisolona): 62 perros	12
Japón	APOQUEL: 19 perros Control negativo (placebo): 15 perros	10

PRURITO ASOCIADO A DERMATITIS ALÉRGICA EN PERROS

APOQUEL® se estudió como tratamiento del prurito asociado a dermatitis alérgica por una variedad de causas subyacentes como dermatitis alérgica por pulgas, DA, dermatitis por contacto, alergia a los alimentos, entre otras. Los ensayos multicéntricos informados aquí fueron similares respecto al diseño y se llevaron a cabo en diferentes regiones del mundo, como se detalla en la Tabla 6.

EFICACIA CLÍNICA A CAMPO Y SEGURIDAD DE APOQUEL® (oclacitinib, Estados Unidos)³⁰

De este ensayo bien controlado, a ciego, participaron cuatrocientos treinta y seis (436) perros de razas pura y mestiza, en 26 consultorios veterinarios, en todos los Estados Unidos. Los investigadores generalmente fueron médicos veterinarios. La edad de los perros varió entre los 0,5 y los 18 años de vida y el peso fue de 3 – 62 kg (6,6 – 135,7 lb). La cantidad de machos y hembras fue equivalente. Para participar del ensayo, los perros debían estar sanos, excepto la condición prurítica, la cual debía ser moderada según la evaluación de su dueño EVA (10 cm). El médico veterinario investigador atribuyó las causas subyacentes del prurito en estos perros a uno o más de los diagnósticos presuntivos resumidos en la Tabla 7.

La evaluación calificada por el dueño fue la medición más valorada del prurito en el perro durante el tratamiento.

Los perros se ubicaron en un tratamiento de manera aleatoria con placebo dos veces por día (n = 220) o APOQUEL® con una dosis de 0,4 – 0,6 mg/kg por vía oral dos veces por día (n = 216). Cada día de la fase del ensayo (Días 0 – 7), el dueño evaluó el nivel de prurito del perro mediante EVA. Antes del tratamiento y 7 días luego del tratamiento, el investigador veterinario evaluó el nivel de dermatitis del perro. Al final del ensayo (Día 7), el perro finalizó el mismo y el médico veterinario decidió si el perro ingresaba en una fase de continuación desde el Día 8 y hasta el Día 28 del ensayo.

Debido a que el prurito puede evidenciarse en diferentes momentos, y que un perro pasa más tiempo con el dueño en el hogar que en la consulta veterinaria, la evaluación efectuada por el dueño fue la medición más valorada del prurito durante el tratamiento. La variable principal de eficacia fue la proporción de perros tratados que lograron al menos una reducción de 2 cm (descripción o categoría en la escala – Consultar el Apéndice 1) desde el inicio (Día 0) con una calificación EVA (10 cm) evaluada por el dueño en al menos 5 de los 7 días de tratamiento

Tabla 7 | Diagnóstico presuntivo de pacientes alérgicos (ensayo estadounidense) - Diagnóstico presuntivo de dermatosis prurítica en perros tratados con APOQUEL. Cada perro puede haber tenido más de un diagnóstico presuntivo para su prurito y dermatitis alérgica.

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO POR INVESTIGADOR VETERINARIO	NUMERO (%) DE PERROS
Dermatitis atópica *	175 (81%)
Dermatitis atópica solamente	90 (41.5%)
Dermatitis alérgica a las pulgas	72 (33.3%)
Dermatitis por contacto	24 (11.1%)
Hipersensibilidad alimentaria	48 (22.2 %)
Sarna sarcóptica	2 (0.9 %)
Otras dermatitis alérgicas	12 (5.6%)

* En el 41,5% de los perros, la dermatitis atópica fue identificada como único diagnóstico presuntivo, aunque se permitió a los investigadores identificar una o más causas presuntivas de la dermatitis alérgica en el perro.

En un ensayo clínico donde se evaluó la dermatitis alérgica en perros por pulgas, alergia, dermatitis por contacto, hipersensibilidad al alimento, DA y otras causas subyacentes, APOQUEL® (oclacitinib) disminuyó de manera significativa el prurito dentro de las 24 horas en comparación con el control. La mejora continuó durante el período de tratamiento de 1 semana.

(70%), desde los Días 1 al 7. Entre las variables secundarias se incluyó la calificación EVA de la dermatitis evaluada por el investigador veterinario previo al tratamiento (Día 0) y luego de 7 días de tratamiento, el día final del ensayo (Día 7), y el valor numérico de la calificación EVA del prurito, evaluado por el dueño cada día del tratamiento.

En base a la variable principal de eficacia en este ensayo, los perros tratados con APOQUEL® tuvieron más del doble de las probabilidades para obtener éxito en el tratamiento en comparación con los perros tratados con el control negativo.

Tabla 8 | Evaluación de la variable principal de eficacia (ensayo de EE.UU.)

Resultado de eficacia primaria; éxito del tratamiento (Días 1-7) en EVA del prurito evaluado por el dueño.

GRUPO DE TRATAMIENTO (NUMERO DE CASOS EVALUABLES DE EFICACIA)	ÉXITO DEL TRATAMIENTO *MEDIA DE LOS CUADRADOS MÍNIMOS (95% CI)	VALOR P
APOQUEL® (n=203)	0.67 (0,59, 0,73)	p<0,0001
Placebo (n=204)	0.29 (0,23, 0,36)	

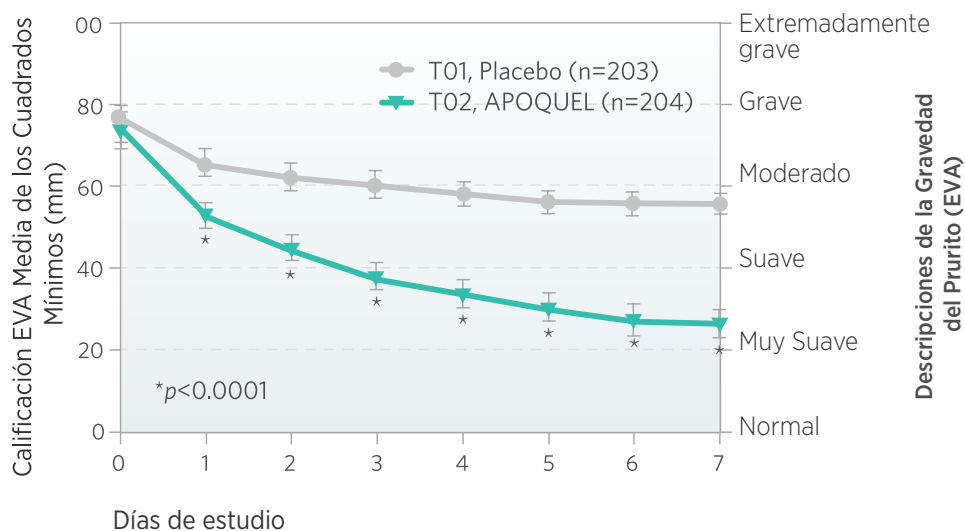
* Éxito del tratamiento = reducción de 2 cm (desde la línea de base) en las calificaciones del prurito evaluado por el dueño en al menos el 70% de los días de ensayo; reconvertidos de la escala logística a la escala original.

En base a la variable principal de eficacia en este ensayo, los perros tratados con APOQUEL® tuvieron más del doble de las probabilidades para obtener éxito en el tratamiento en comparación con los perros tratados con el control negativo.

En este ensayo, APOQUEL® disminuyó de manera rápida y significativa el prurito en perros diagnosticados con una variedad de condiciones alérgicas subyacentes, y continuó controlando el prurito a lo largo del período de tratamiento (Gráfico 22).

- Luego de un día único de tratamiento, la calificación promedio del prurito con EVA evaluada por el dueño en los perros tratados con APOQUEL® fue significativamente ($p < 0,0001$) menor en comparación con los perros control negativos.
- Cada día de los 7 días de tratamiento, el prurito promedio evaluado por el dueño fue significativamente ($p < 0,0001$) menor que los perros control negativos.

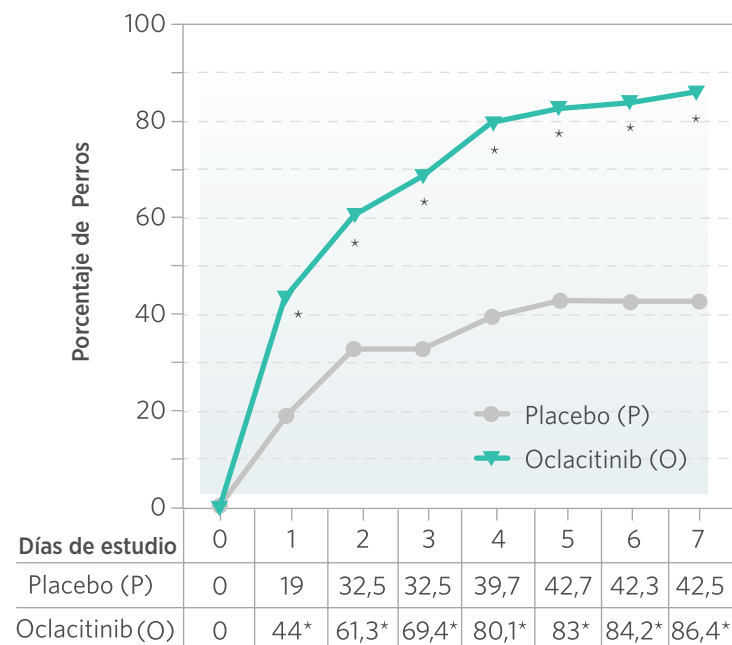
Gráfico 22: Eficacia antiprurítica de APOQUEL® (ensayo estadounidense) Calificación EVA del prurito evaluado por el dueño (media de los cuadrados mínimos) cada día de tratamiento.



APOQUEL® fue eficaz de manera confiable en el tratamiento de la picazón en varios pacientes que presentaron dermatitis alérgica por una variedad de causas subyacentes (Gráfico 23).

- Cada uno de los 7 días de tratamiento, el porcentaje de perros tratados con APOQUEL que lograron una disminución de 2 cm en el prurito desde el inicio, fue significativamente mayor que el porcentaje de perros tratados con control que lograron este nivel de disminución en el prurito

Gráfico 23: | Efecto de APOQUEL® en el prurito (ensayo estadounidense) Porcentaje de perros que lograron una reducción de 2 cm en la calificación de EVA del prurito por parte del dueño en un ensayo de eficacia y campo de APOQUEL® para el control del prurito asociado con dermatitis alérgica en perros.



*Oclacitinib es significativamente diferente del placebo ($p < 0,0001$)

- Luego de 1 semana de tratamiento, casi 9 de los 10 (86,4%) perros tratados con APOQUEL lograron una disminución de 2 cm en EVA evaluado por el dueño en comparación con sólo el 42,5% en el grupo control que recibió placebo ($p < 0,0001$)

Además del prurito decreciente, APOQUEL® mejoró las lesiones en la piel en perros alérgicos evaluados por dermatitis por médicos veterinarios con EVA (Gráfico 24).

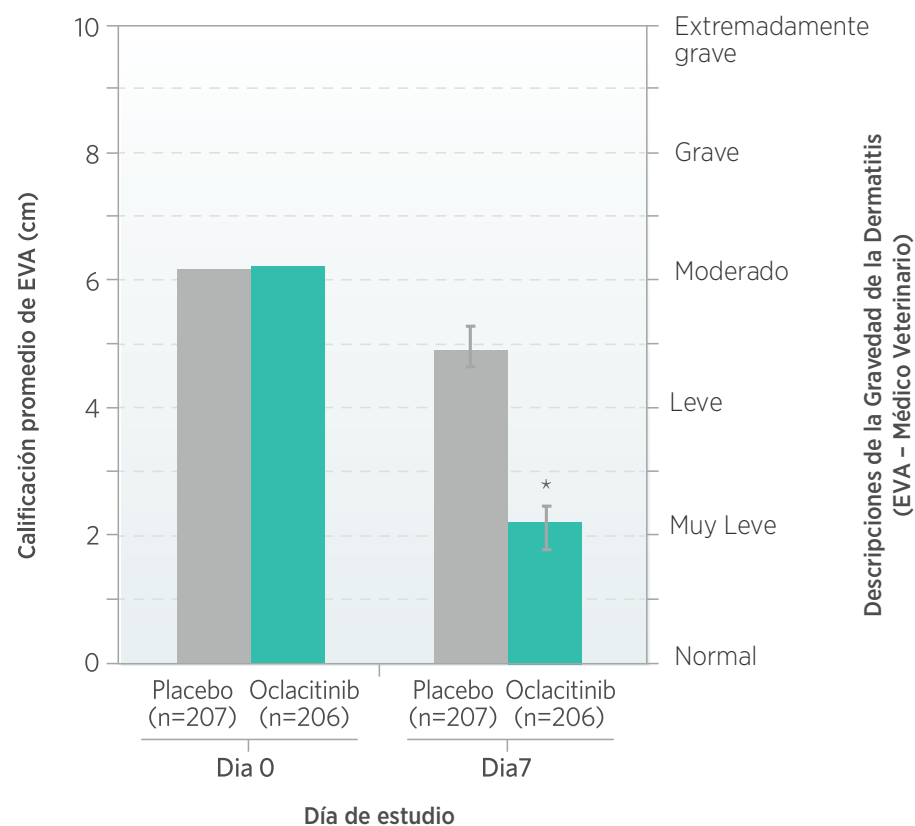
- Luego de 7 días de tratamiento se produjo una disminución en la dermatitis promedio en los perros tratados con APOQUEL de moderada a leve. Hubo una disminución significativamente mayor en el nivel de dermatitis en comparación con el observado en los perros control ($p < 0,0001$)

EFICACIA DE APOQUEL® (oclacitinib) EN COMPARACIÓN CON PREDNISOLONA PARA EL CONTROL DEL PRURITO ASOCIADO A DERMATITIS ALÉRGICA³¹

Médicos veterinarios realizaron el ensayo en 12 clínicas veterinarias en toda Australia. El objetivo fue comparar APOQUEL (n = 61) con la dosis indicada en el rótulo (0,4 – 0,6 mg/kg dos veces por día durante 14 días seguido por 0,4 – 0,6 mg/kg una vez por día) con Delta-Cortel® (prednisolona, n=62) con la dosis del rótulo (0,5 – 1,0 mg/g una vez por día durante 6 (+/-) día seguido por 0,5 – 1,0 mg/kg, día por medio durante el tratamiento) para el control del prurito y los signos clínicos de la dermatitis alérgica en perros con hogar. Los perros recibieron tratamiento por hasta 28 (+/-2) días.

En base al parámetro principal de eficacia, la respuesta al tratamiento con APOQUEL® (oclacitinib) fue significativamente mejor que con prednisolona. En todos los demás días analizados, el nivel del prurito calificado por el dueño con EVA fue similar entre los grupos de tratamiento.

Gráfico 24: Evaluación del médico veterinario de la eficacia de APOQUEL® (ensayo estadounidense) Calificaciones EVA de dermatitis evaluada por médicos veterinarios en un ensayo a campo y de eficacia con APOQUEL® para el control del prurito asociado con dermatitis alérgica en perros.



*Oclacitinib es significativamente diferente al Placebo ($p < 0,0001$)

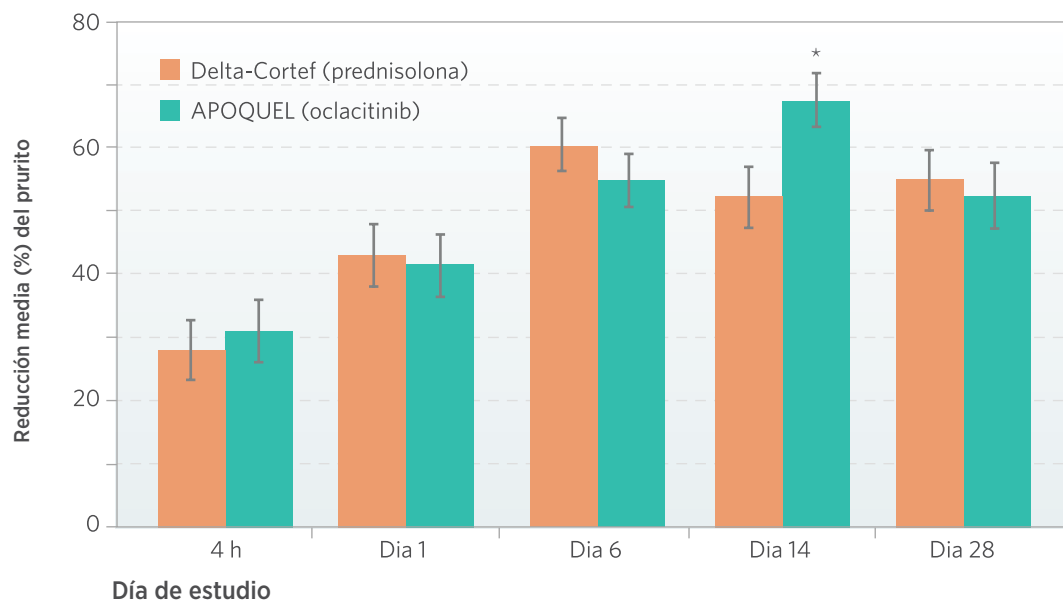
La variable principal de la eficacia fue la reducción promedio del porcentaje en el prurito desde el inicio (pre-tratamiento) evaluado por el dueño luego de los 14 (+/-2) días de tratamiento con EVA (10 cm) (consultar el Apéndice 1).

Las variables secundarias de eficacia incluyeron: (1) calificación EVA del dueño para prurito, (2) modificación del porcentaje desde el inicio en el prurito evaluado por el dueño, (3) evaluación EVA de la dermatitis alérgica por el investigador veterinario, (4) reducción porcentual desde el inicio en la dermatitis alérgica evaluada por el veterinario investigador, (5) evaluación EVA de la respuesta al tratamiento por parte del investigador veterinario el Día 28, y (6) evaluación EVA de la respuesta al tratamiento por el dueño el Día 28.

Tabla 9 | Diagnóstico presuntivo de pacientes alérgicos (ensayo australiano) Diagnóstico de perros inscriptos en el ensayo.

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO POR INVESTIGADOR VETERINARIO	PORCENTAJE (%) DE PERROS CON DIAGNÓSTICO Y APOQUEL	PORCENTAJE (%) DE PERROS CON DIAGNÓSTICO Y DELTA-CORTEF
Dermatitis atópica	96,7%	98,4%
Dermatitis alérgica a las pulgas	32,8%	40,3%
Dermatitis por contacto	47,5%	41,9%
Hipersensibilidad alimentaria	23,0%	19,4%

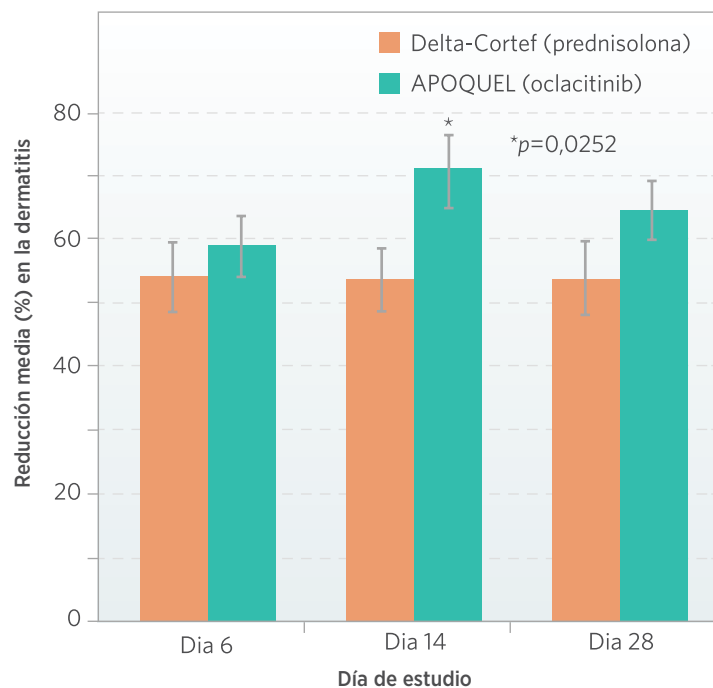
Gráfico 25: Reducción del prurito con APOQUEL (ensayo australiano) Reducción porcentual desde el inicio de la evaluación del dueño (EVA) del prurito (media de los cuadrados mínimos ± DE). El porcentaje de reducción desde el inicio el Día 14 fue la variable principal de eficacia.



Día de estudio	4 h	1	6	14	28
Delta-Cortef	28	43	60	52	55
APOQUEL	31	41	55	67	52
valor de p	0,655	0,797	0,351	0,019	0,721

Gráfico 26: Reducción de la dermatitis con APOQUEL (ensayo australiano)

Porcentaje de reducción desde el inicio de la evaluación veterinaria (EVA) del prurito (media de los cuadrados mínimos \pm DE).



Día de estudio	6	14	28
Delta-Cortef	54	54	54
APOQUEL	59	71	64
valor de p	0,487	0,025	0,164

La dermatitis alérgica en los perros participantes podría atribuirse a una o más condiciones subyacentes (Tabla 9).

La respuesta en ambos tratamientos fue rápida con una disminución en la calificación EVA evaluada por el dueño a las 4 horas del tratamiento. La calificación EVA del prurito evaluada por el dueño en perros alérgicos tratados con APOQUEL® fue estadísticamente menor que en perros tratados con prednisolona a los 14 días del tratamiento ($p=0,0087$). En otros puntos en el tiempo de la evaluación en este ensayo, las respuestas a APOQUEL y prednisolona fueron estadísticamente similares entre los grupos.

Asimismo, la reducción porcentual en la calificación EVA evaluada por el dueño fue estadísticamente mayor en el grupo tratado con APOQUEL® que en el grupo tratado con prednisolona ($p=0,093$) el Día 14 (Gráfico 25). La respuesta al tratamiento (RT) evaluada por los investigadores veterinarios el día final del ensayo fue estadísticamente mayor ($p=0,0109$) en el grupo tratado con APOQUEL que en el grupo que recibió prednisolona. La RT total evaluada por los dueños de las mascotas no fue significativamente diferente ($p=0,1665$) en el grupo tratado con APOQUEL versus el grupo tratado con prednisolona.

La reducción porcentual en la calificación EVA evaluada por el médico veterinario en la dermatitis alérgica fue significativamente mayor ($p=0,0252$) en el grupo tratado con oclacitinib que en el grupo tratado con prednisolona el Día 14 de la evaluación (Gráfico 26). Además, la media de los cuadrados mínimos en la calificación EVA evaluada por el médico veterinario fue significativamente menor en el grupo tratado con APOQUEL el Día 14 de la evaluación ($p=0,0022$).



DERMATITIS ATÓPICA CANINA

APOQUEL se estudió para el tratamiento de manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica en perros. Estos ensayos avalan el uso de APOQUEL con una dosis de 0,4 – 0,6 mg/kg dos veces por día seguido por 0,4 – 0,6 mg/kg una vez por día como mantenimiento en perros con DA. Muchos de estos perros se trataron de manera segura por períodos prolongados, inclusive algunos perros a quienes se les efectuó un seguimiento durante casi 2 años como parte del ensayo de uso continuado. Los ensayos multicéntricos tuvieron un diseño similar y se realizaron en diferentes regiones del mundo como se detalla en la Tabla 10.

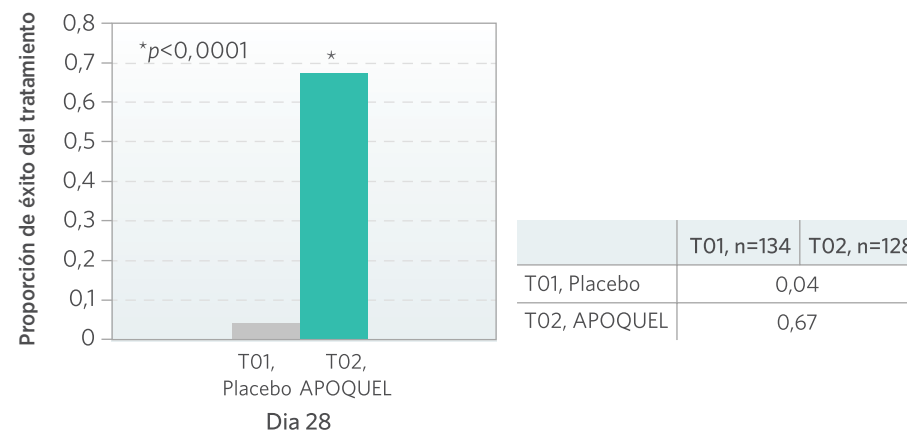
Tabla 10 | Resumen de los ensayos clínicos de APOQUEL® en perros atópicos
Resumen del programa de ensayos clínicos mundiales de APOQUEL en la DA.

REGION / PAÍS	COMPARADOR / NÚMERO DE PERROS INSCRIPTOS	Nº DE CLÍNICAS EN EL ESTUDIO
Estados Unidos	APOQUEL: 152 Control negativo (placebo): 147	19 (18 casos participantes)
Australia	APOQUEL: 114 Atopica® (ciclosporina): 112	8
Japón	APOQUEL: 24 Atopica® (ciclosporina): 22	8

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD A CAMPO PARA LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA (ESTADOS UNIDOS)²²

Se llevó a cabo un ensayo clínico a campo controlado con placebo en 19 consultorios dermatológicos veterinarios en todos los Estados Unidos. Sólo 18 de

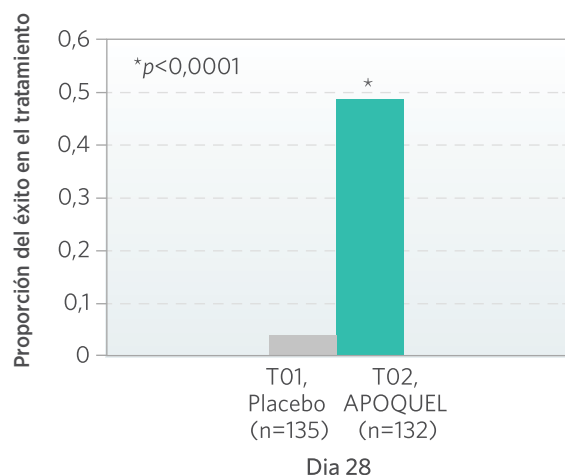
Gráfico 27: Evaluación del prurito evaluado por el dueño (ensayo estadounidense) - Parámetro principal de eficacia; prurito evaluado por el dueño (EVA). Proporción de perros por grupo que tuvieron éxito en el tratamiento



19 clínicas ingresaron casos al ensayo. Todos los investigadores del ensayo eran dermatólogos veterinarios matriculados. Los perros tratados fueron machos y hembras, ambos castrados e enteros, de raza pura y mestiza, de 1 a 13 años de edad al inicio del tratamiento. Los perros se ubicaron en un tratamiento al azar con placebo o APOQUEL. Los perros tratados con APOQUEL recibieron una dosis de 0,4 – 0,6 mg/kg dos veces por día durante 14 días seguido de una dosis diaria por el resto del tratamiento hasta el Día 112. Doscientos noventa y nueve (299) perros participaron del ensayo, recibieron al menos un tratamiento y fueron evaluados para determinar la seguridad del producto.

Los parámetros de eficacia principal fueron la cantidad de perros con éxito en el tratamiento para el prurito evaluado por el dueño y las lesiones de la piel evalua-

Gráfico 28: Efecto de APOQUEL® en CADESI-02 evaluado por un veterinario (ensayo estadounidense) - Parámetro primario de eficacia; Evaluado por el investigador CADESI-02 escala en el día 28. La proporción de perros por grupo de tratamiento que fueron éxitos de tratamiento.



das por el médico veterinario luego de 28 (± 2) días de tratamiento. Los dueños evaluaron el prurito mediante EVA (10 cm). Las variables secundarias de evaluación incluyeron lo siguiente: (1) éxito en el tratamiento los Días 56, 84 y 112, (2) calificación de las lesiones (CADESI-02) evaluadas por el médico veterinario en cada visita a la clínica, (3) calificación total del prurito con EVA en cada evaluación del dueño, (4) evaluación total de la condición dermatológica por parte del médico veterinario mediante EVA y (5) evaluación de la respuesta al tratamiento por parte del dueño y el médico veterinario en base a EVA. Se evaluó la seguridad en todos los perros en base a los eventos adversos informados, el peso corporal, el recuento completo de glóbulos rojos (RGR), los análisis clínicos y los resultados de los análisis de orina.

Para los parámetros principales de eficacia, el prurito evaluado por el dueño y las lesiones de la piel evaluadas por el médico veterinario, la proporción de perros

tratados con APOQUEL con éxito en el tratamiento fue estadísticamente mayor ($p < 0,0001$) que la proporción de perros en el grupo tratado con placebo considerados un éxito en el tratamiento (Gráficos 27 y 28).

En los perros tratados con APOQUEL que continuaron en el ensayo después de 1 mes (Día 28 ± 2), la calificación promedio del prurito evaluado por el dueño (EVA) continuó mejorando hasta el final de la evaluación el Día 112 (Gráfico 29). Como podría esperarse, alrededor del Día 28 de la evaluación, el 86% de los perros tratados con placebo se habían retirado del ensayo debido a que presentaban signos clínicos que empeoraban, y estos perros se incluyeron en un ensayo abierto en el cual se trataron con APOQUEL.

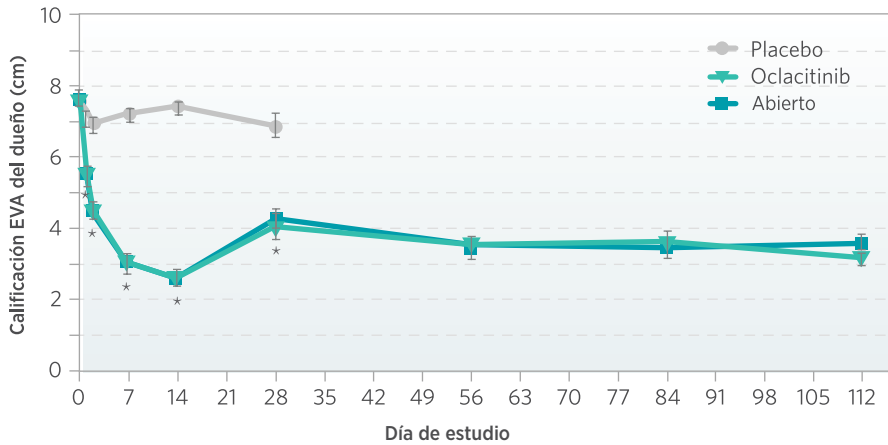
Dermatólogos veterinarios evaluaron las calificaciones CADESI-02 en los perros tratados con APOQUEL, las cuales fueron significativamente mejores que en los perros tratados con placebo en cada momento puntual evaluado ($p < 0,0001$). Para los perros tratados con APOQUEL que continuaron en el ensayo después de 1 mes, las calificaciones CADESI-02 promedio mejoraron en la evaluación final del ensayo el Día 112 (Gráfico 30).

EFICACIA DE APOQUEL® (oclacitinib) EN COMPARACIÓN CON ATOPICA¹³

Dermatólogos veterinarios realizaron el ensayo en 226 perros en centros de ensayo ubicados en Australia. El objetivo fue comparar APOQUEL® (n=114) con la dosis del rótulo (0,4 – 0,6 mg/kg dos veces en el día durante 14 días seguido por una dosis de 0,4 – 0,6 mg/kg una vez en el día) con Atopica® (ciclosporina, n=112) administrado con la dosis indicada en el rótulo (3,1 – 6,7 mg/kg una vez en el día) para el tratamiento de manifestaciones clínicas de DA en perros con hogar. Los perros recibieron tratamiento durante 84 (± 2) días.

Las variables principales de eficacia evaluadas fueron: (1) reducción del porcentaje desde el inicio en el prurito evaluado por el dueño con una escala EVA de 10 cm (Apéndice 1), y (2) reducción porcentual desde el inicio con CADESI-02 evaluado por el médico veterinario (Apéndice 3). En cada evaluación de la variable principal se incorporó una prueba estadística de no inferioridad el Día 28.

Gráfico 29: Evaluación del prurito evaluado por el dueño con el tratamiento en curso (ensayo estadounidense) - Evaluación del prurito por parte del dueño (EVA) (media).



* Oclacitinib es significativamente diferente del Placebo ($p < 0,0001$)

Prurito Extremadamente Grave. El perro se rasca, muerde, lame casi continuamente. El prurito nunca se detiene, independientemente de lo que suceda alrededor de él.

Prurito Grave. Episodios prolongados de rascado cuando el perro está despierto. El prurito se produce durante la noche y también cuando come, juega, se ejercita, o cuando se lo distrae de algún otro modo.

Prurito Moderado. Episodios regulares de rascado cuando el perro está despierto. La picazón puede despertar al perro. No se rasca mientras come, juega, se ejercita o cuando se lo distrae.

Prurito Leve. Episodios frecuentes de prurito. Puede haber rascado ocasional durante la noche. No se rasca cuando come, juega, se ejercita, o cuando se lo distrae de algún otro modo.

Prurito Muy Leve. Episodios ocasionales de prurito. El perro apenas se rasca más que antes de que el problema comenzara.

Perro normal. El prurito no es un problema.

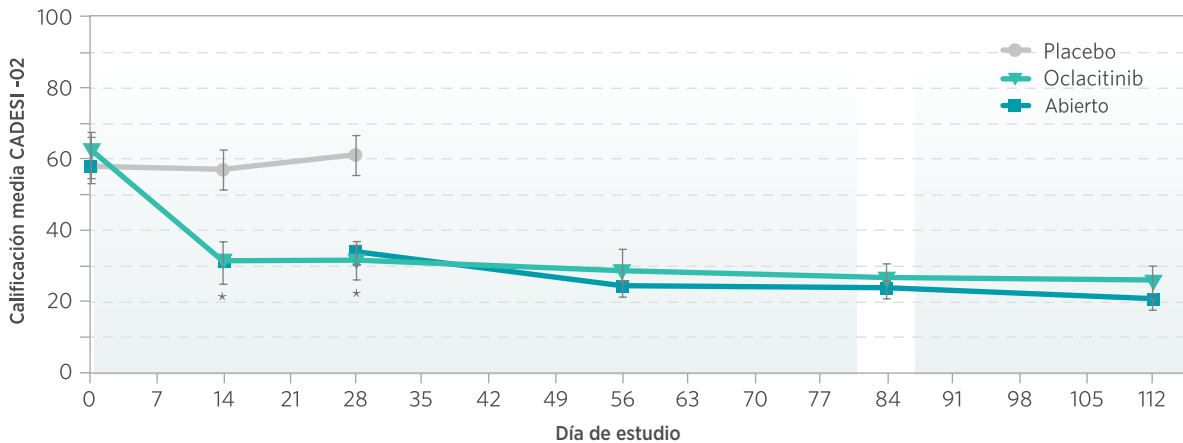


Gráfico 30: Impacto de APOQUEL® en CADESI-02 evaluado por el médico veterinario (ensayo estadounidense) - Calificación media de los mínimos cuadrados de las lesiones cutáneas evaluadas por el investigador (CADESI-02).

* Oclacitinib es significativamente diferente al del Placebo ($p < 0,0001$)

En este ensayo realizado en 226 perros con DA en Australia, APOQUEL® fue tan eficaz como, y en ciertos momentos puntuales, hasta superior a Atópica en el control de la DA en perros.

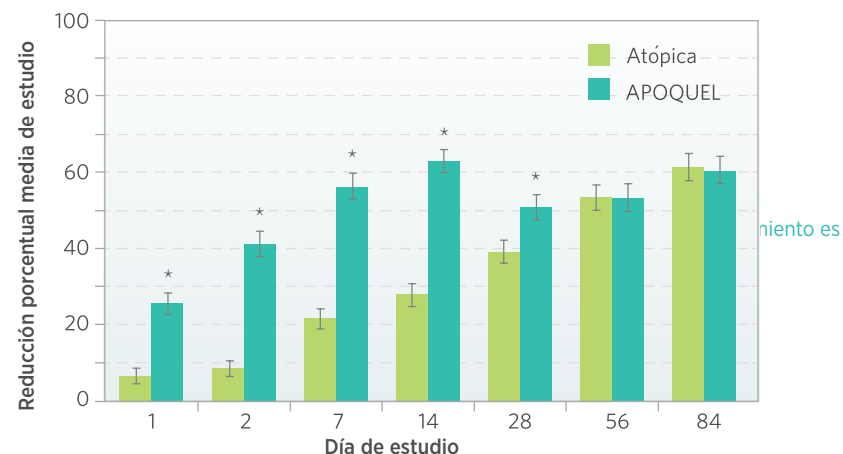
- Los dueños informaron una significativa disminución en el prurito en los perros tratados con APOQUEL en comparación con los perros tratados con Atópica en cada evaluación durante los primeros 28 días del tratamiento. Cuando se evaluó el prurito los Días 56 y 84, la disminución del mismo en los perros del grupo tratado con APOQUEL fue similar a los perros tratados con Atópica

- La reducción desde el inicio en las calificaciones CADESI-02 asignadas por dermatólogos veterinarios fue significativamente menor en los perros tratados con APOQUEL luego del Día 14. En todas las demás evaluaciones CADESI-02 fue, la reducción desde el inicio fue similar en los perros tratados con APOQUEL y en los perros tratados con Atópica.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron: (1) calificación del prurito por parte del dueño (EVA) y proporción de perros con $\pm 50\%$ de reducción desde la calificación inicial en cada momento puntual de la evaluación efectuada por el dueño, (2) calificación CADESI-02 evaluada por el dermatólogo veterinario y proporción de animales con $\pm 50\%$ de reducción desde la calificación inicial en cada momento puntual en la evaluación del investigador, (3) calificación EVA de la dermatitis evaluada por el dermatólogo veterinario y porcentaje de reducción desde el inicio en la dermatitis evaluada por EVA en cada momento puntual evaluado por el investigador, (4) RT evaluada por el dueño con EVA el día final del ensayo y (5) RT evaluada por el investigador con EVA el día final del ensayo.

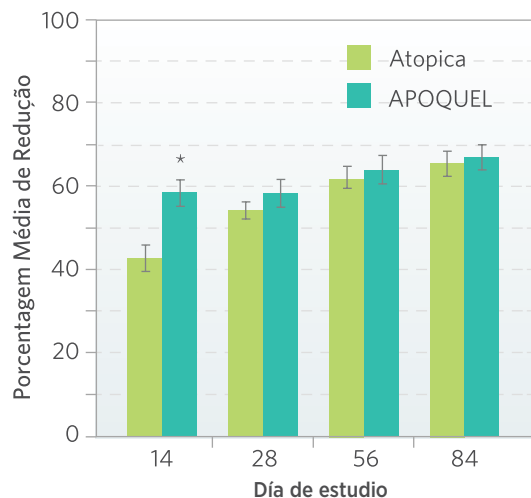
Los investigadores veterinarios desconocían cada asignación al tratamiento en los pacientes pero Atópica se administró en su envase original de modo que los dueños sí conocían la asignación de cada tratamiento.

Gráfico 31: Impacto de APOQUEL® en el prurito evaluado por el dueño (ensayo australiano) - Reducción porcentual desde el inicio en el prurito evaluado por el dueño (EVA) (media \pm DE) (los resultados completos del ensayo se presentaron para publicación).



Día de estudio		1	2	7	14	28	56	84
Media de los cuadrados mínimos (N)	Atópica	6,51 (104)	8,59 (88)	21,69 (103)	27,92 (92)	39,20 (101)	53,57 (85)	61,49 (87)
	APOQUEL	25,60 (110)	41,35 (100)	56,63 (107)	63,17 (109)	50,93 (103)	53,47 (92)	60,95 (83)
valor p		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0057	0,9813	0,9047

Gráfico 31: Impacto de APOQUEL® en el prurito evaluado por el dueño (ensayo australiano) - Reducción porcentual desde el inicio en el prurito evaluado por el dueño (EVA) (media ± DE) (los resultados completos del ensayo se presentaron para publicación).



*La diferencia de tratamiento es significativa en 0,05

Día de estudio		14	28**	56	84
Media de los cuadrados mínimos (N)	Atópica	42,99 (93)	54,38 (101)	61,83 (85)	65,37 (87)
	APOQUEL	58,65 (109)	58,33 (102)	63,84 (92)	66,88 (83)
valor p		<0,0001	0,2799	0,6011	0,7065

**Apoquel no es inferior a Atópica en el día 28, basado en un margen de no inferioridad del 15% y una significancia de 0,05

Se informaron vómitos y diarrea en más de 3 veces la cantidad de perros tratados con Atópica que en perros tratados con APOQUEL durante el ensayo.

Para participar, los perros debían contar con antecedentes de DA crónica, no estacional, tener al menos 12 meses de vida, y pesar entre 3,0 y 80 kg. Los perros participantes debían evidenciar al menos un grado moderado de picazón o prurito evaluado por su dueño previo al tratamiento, y debían presentar una calificación inicial mínima de 25 en CADESI-02.

La disminución porcentual desde el inicio en el prurito evaluado por el dueño fue significativamente mejor en los perros tratados con APOQUEL en comparación con los perros tratados con Atópica los Días 1, 2, 7, 14 y 28, y fue similar entre los dos grupos de tratamiento los Días 56 y 84 (Gráfico 31).

La reducción porcentual desde el inicio en la calificación CADESI-02 en los perros tratados con APOQUEL fue significativamente mejor el Día 14 ($p < 0,0001$) que el grupo tratado con Atópica. Por consiguiente, la reducción porcentual en la calificación CADESI-02 fue similar en ambos tratamientos (Gráfico 32).

Más del 70% de los perros tratados con APOQUEL® experimentó una disminución del 50% o mayor desde el inicio en CADESI-02 luego de 2 semanas de tratamiento en comparación con el 42% ($p < 0,0001$) de los perros tratados con Atópica.

La calificación EVA de la dermatitis evaluada por el médico veterinario en perros tratados con APOQUEL fue significativamente menor que aquella informada en los perros tratados con Atópica el Día 14, y fueron similares entre ambos grupos durante el resto del período del tratamiento. Los perros tratados con APOQUEL alcanzaron una reducción EVA porcentual significativamente mayor desde el inicio en la dermatitis evaluada por el médico veterinario en comparación con los perros tratados con Atópica luego de 14 días de tratamiento. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la reducción porcentual desde el inicio en la dermatitis evaluada por el médico veterinario en las demás evaluaciones (Días 28, 56 y 84).

Tabla 11 | Resumen de las reacciones adversas - Reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en cada grupo de tratamiento aleatorio (se presentaron los resultados completos del ensayo para publicación).

SIGNO CLÍNICO	TODAS LAS REACCIONES ADVERSAS		RELACIÓN CON EL ARTÍCULO DE PRUEBA (Excluyendo Condiciones Pre-Existentes) EVALUADO POR UN INVESTIGADOR VETERINARIO			
			PROBABLE		POSIBLE	
	ATOPICA n (%)	APOQUEL n (%)	ATOPICA n (%)	APOQUEL n (%)	ATOPICA n (%)	APOQUEL n (%)
Cualquier reacción adversa	94 (83.9)	71 (62.3)	22 (19.6)	10 (8.8)	62 (55.4)	44 (38.6)
Vómitos	49 (43.8)	16 (14.0)	19 (17.0)	4 (3.5)	32 (28.6)	12 (10.5)
Diarrea	18 (16.1)	4 (3.5)	9 (8.0)	1 (0.9)	6 (5.4)	2 (1.8)

En este ensayo, se informaron signos clínicos anormales (84 ± 2 días) tanto en los grupos tratados con APOQUEL como con Atopica (Tabla 11). Excluyendo aquellos relacionados con condiciones pre-existentes, el investigador veterinario evaluó los signos anormales como “probablemente relacionados” con el tratamiento con el artículo de prueba, presentes en 22 de 12 (19,6%) de los perros tratados con Atopica y en 10 de 114 (8,8%) de los perros tratados con APOQUEL. De estos signos, los gastrointestinales fueron los que se informaron con mayor frecuencia. Se informaron vómitos en >43% de los perros tratados con Atopica y en el 14% de los perros tratados con APOQUEL. Ello es consistente con el rótulo del producto para ambos productos. Otros 62 de 112 (55,4%) eventos se consideraron como “posiblemente relacionados” con el tratamiento con Atopica y otros 44 de 14 (38,6%) eventos se consideraron como “posiblemente relacionados” con el tratamiento con APOQUEL. Otros signos

observados con menor frecuencia se consideraron como no relacionados / no clasificables como causalidad por el investigador.

TRATAMIENTO DE CONTINUACIÓN A LARGO PLAZO³³

Todos los perros con hogar que finalizaron algún ensayo de seguridad y eficacia a campo en los Estados Unidos y que además cumplieron con los criterios de participación recibieron la oportunidad de tratamiento con APOQUEL (oclacitinib), incluyéndose en un ensayo de tratamiento de continuación abierto, a largo plazo. A principios de 2009 y hasta 2013, cuando se aprobó el producto, los dueños y los médicos veterinarios evaluaron a los perros participantes para determinar la eficacia, y se documentaron los efectos adversos. Las evaluaciones se realizaron a intervalos de 90 días aproximadamente.

Doscientos treinta y nueve (239) perros anteriormente participantes de ensayos clínicos, se seleccionaron para recibir tratamiento con APOQUEL® (oclocitinib) en un estudio abierto. Algunos perros en este ensayo se trataron durante casi 2 años con APOQUEL®.

Este ensayo permite informar sobre la eficacia y seguridad continua de APOQUEL ya que fue utilizado a campo durante varios años. Desde el 31 de octubre de 2012, se comenzaron a resumir formalmente las observaciones efectuadas en el ensayo para realizar el rótulo en los Estados Unidos:

- Doscientos treinta y nueve (239) perros se trataron con APOQUEL
- El tiempo promedio de participación en el ensayo fue de 372 días (rango: 1 – 610 días)

El 1 de mayo de 2013, el 50% de los perros participantes habían permanecido en el ensayo por 1 – 2 años.

Con el tiempo, la calificación asignada por los dueños de los perros y los médicos veterinarios investigadores para determinar el nivel de dermatitis (EVA), reflejó el beneficio continuo del tratamiento con APOQUEL en el control de esta afección (Gráfico 33).

El tratamiento con APOQUEL permitió que un amplio porcentaje de perros tratados mantuviera un nivel “normal” de picazón, definiendo normal como menor a 2,0 en EVA (10 cm) (Gráfico 34).³⁴

Gráfico 33: Eficacia antiprurítica de APOQUEL® con tratamiento en curso (ensayo estadounidense)

Evaluaciones de la dermatitis por parte del médico veterinario y evaluaciones del prurito por parte del dueño durante el tratamiento a largo plazo con APOQUEL.

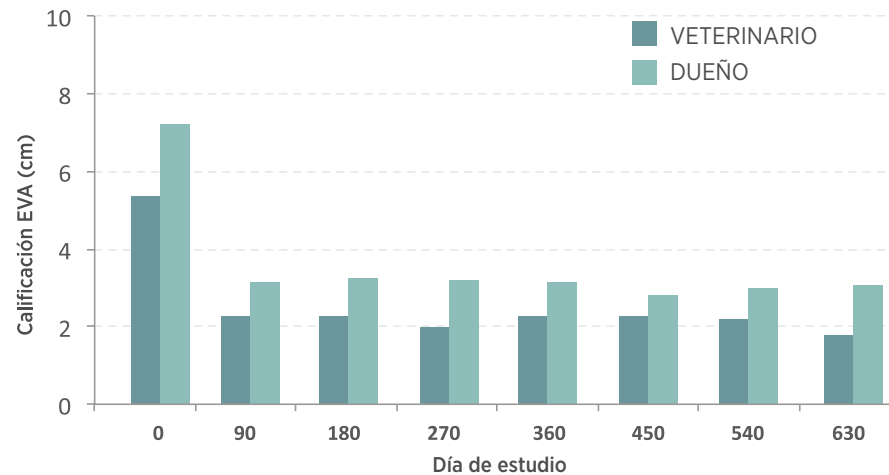
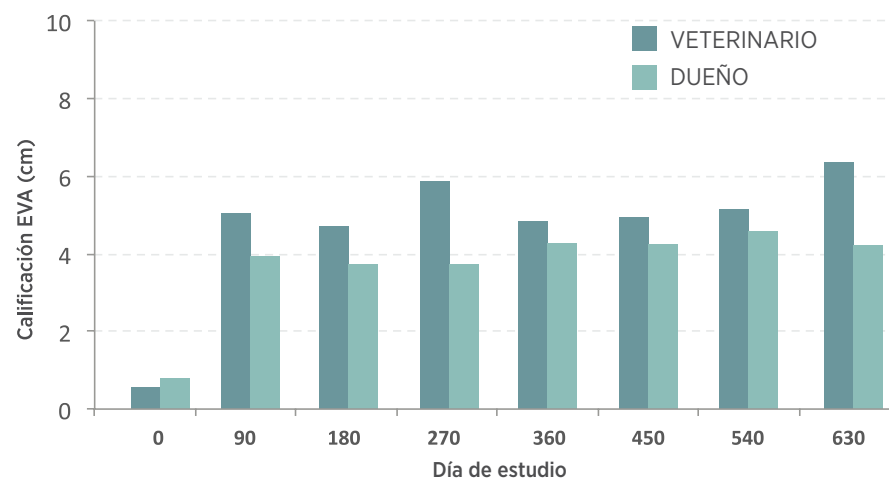
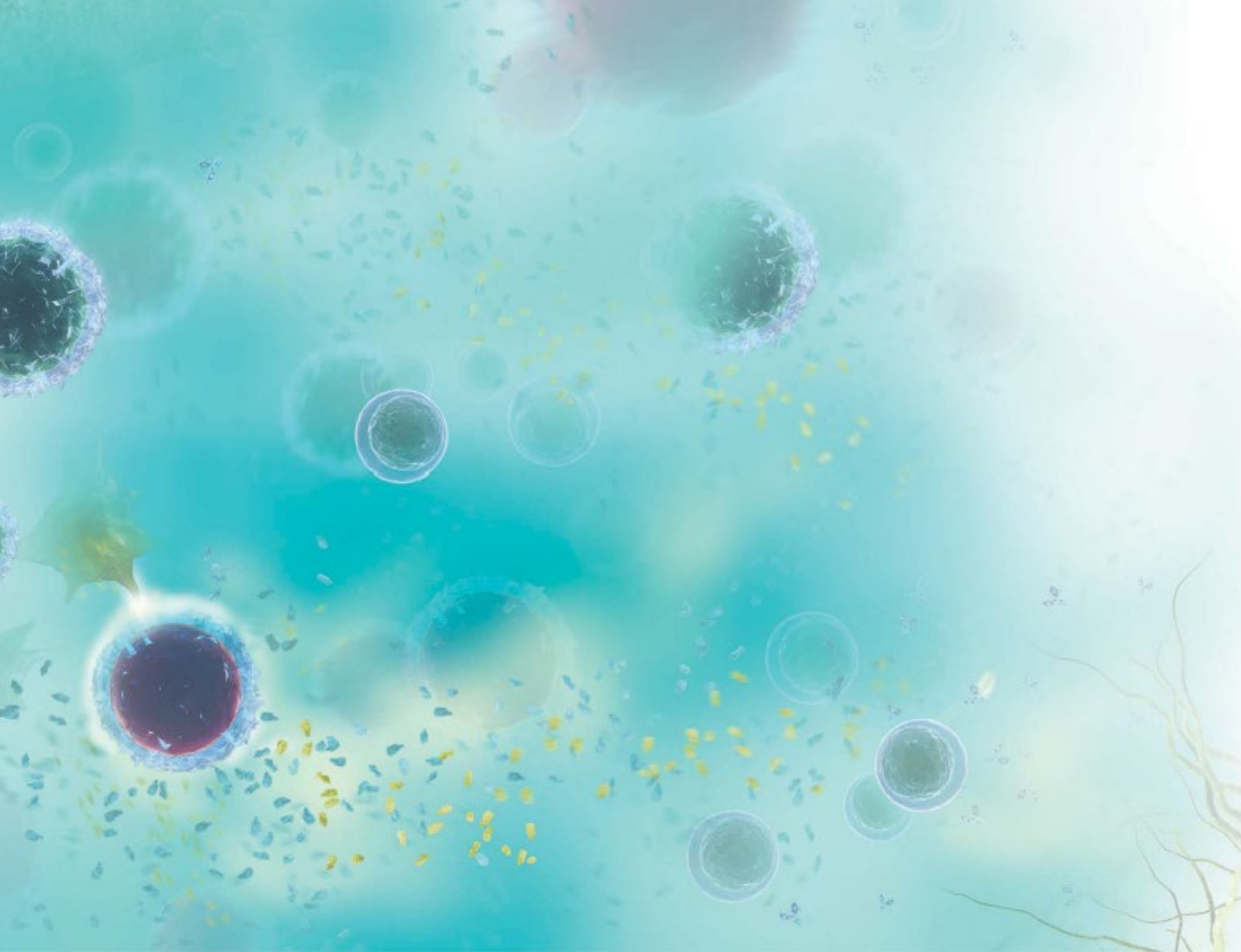


Gráfico 33: Los perros volvieron a un nivel normal (calificación EVA <2 cm) de prurito con el tratamiento con APOQUEL® en curso (ensayo estadounidense)

Evaluaciones de la dermatitis por parte del médico veterinario y evaluaciones del prurito por parte del dueño durante el tratamiento a largo plazo con APOQUEL.





7 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – EFICACIA

EN ESTE CAPÍTULO

Seguridad en Ensayos Clínicos a Campo

Ensayos de Seguridad a Campo

Vacunación y APOQUEL®

RESUMEN DE LA SEGURIDAD

Ensayos en más de 1200 perros con hogar con alergia o dermatitis alérgica documentan la seguridad de APOQUEL con la dosis indicada en el rótulo, en condiciones a campo.

Ensayos de seguridad de APOQUEL con dosis elevadas y duraciones prolongadas avalan la ausencia de límite para la duración del tratamiento en el rótulo. Los efectos observados en ensayos de seguridad en laboratorio con APOQUEL se caracterizan como:

- Relacionados con el efecto farmacológico de APOQUEL
- Reversibles
- Relacionados con la dosis
- Relacionado con la edad y la condición inmune intrínseca del perro

Los eventos adversos más habitualmente informados en ensayos clínicos a campo realizados para respaldar los registros mundiales fueron los signos gastrointestinales (vómitos y diarrea) y dermatitis. Estos eventos adversos se observaron en menos del 5% de los perros tratados con APOQUEL.

En un ensayo de tratamiento continuo abierto, algunos perros se trataron con APOQUEL durante casi 2 años

- Doscientos treinta y nueve (239) perros se trataron con APOQUEL en este ensayo abierto
- Datos de referencia del rótulo de los Estados Unidos desde octubre de 2012, cuando el tiempo promedio de participación en el ensayo de continuación fue de 372 días (rango: 1 – 160 días)

APOQUEL es seguro con el uso concomitante con muchos tipos de medicamentos habitualmente prescritos, inclusive:

- Múltiples clases de antiinfecciosos
- Medicamentos antifúngicos
- Champús y emolientes
- Vacunas
- Antiparasitarios
- AINEs y medicamentos antiinflamatorios

APOQUEL se utiliza en perros con más de 3,3 kg de peso corporal y al menos 12 meses de edad

El uso de APOQUEL no se evaluó en perras preñadas o en período de lactancia, o en perros destinados a la reproducción.

El uso de APOQUEL no se evaluó en combinación con glucocorticoides, ciclosporinas u otros agentes inmunosupresores sistémicos

APOQUEL no debe utilizarse en perros con infecciones serias, y los perros que reciben APOQUEL deben controlarse para detectar el desarrollo de infecciones, inclusive demodicosis, y desarrollo de neoplasia

La seguridad de APOQUEL® se documentó en base a ensayos con más de 1200 perros participantes en ensayos de laboratorio y en ensayos clínicos a campo. Los resultados de estos ensayos confirman que APOQUEL, administrado con la dosis indicada en el rótulo en perros de 12 meses de edad o mayores, es seguro y bien tolerado en perros. Los ensayos además avalaron el rótulo que incluye una duración ilimitada del tratamiento, un importante aspecto para condiciones críticas como la DA. Con la dosis indicada en el rótulo en ensayos clínicos a campo, los efectos adversos informados con mayor frecuencia observados con el tratamiento con APOQUEL fueron los signos gastrointestinales (vómitos y diarrea) y dermatitis. Los signos clínicos informados en ensayos clínicos fueron habitualmente de auto-resolución sin discontinuación del tratamiento con APOQUEL.

Tabla 12 | Resumen de las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en perros alérgicos (ensayo estadounidense) - Resumen de los signos clínicos adversos más frecuentes durante la fase de ensayo en >1 animal (no pre-existente).

SIGNO CLÍNICO FASE DEL ESTUDIO (DÍAS 0-7)	PLACEBO n=220*	APOQUEL n=216*
	n (%)	n (%)
Vomito	4 (1.8)	5 (2.3)
Diarrea	2 (0.9)	5 (2.3)
Dermatitis	2 (0.9)	3 (1.4)
Letargia	2 (0.9)	3 (1.4)
Anorexia	0 (0.0)	3 (1.4)
Polidipsia	0 (0.0)	3 (1.4)

* Promedio de días en riesgo: grupo placebo = 7,6. Grupo APOQUEL = 7,8.

Ensayos CLÍNICOS DE SEGURIDAD A CAMPO

A nivel mundial, más de 1200 pacientes clínicos con alergia y enfermedad atópica de la piel participaron en ensayos previos a la aprobación de producto, en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de APOQUEL. Entre estos pacientes se incluye a los perros con hogar tratados con seguridad con la dosis indicada en el rótulo de APOQUEL durante más de 2 años, en el marco de un protocolo de tratamiento continuo abierto para perros participantes de un ensayo clínico.

Los ensayos de seguridad y eficacia a campo, en los cuales los perros con enfermedad natural reciben tratamiento, ayudan a predecir el perfil de los efectos adversos de un medicamento. Estos ensayos involucran a perros de diferentes razas y edades para simular la población de destino en la cual se utilizará el medicamento una vez aprobado e iniciada su comercialización.

DERMATITIS ALÉRGICA³⁰

En el ensayo controlado con placebo participaron perros de 26 consultorios veterinarios para demostrar la eficacia y seguridad de APOQUEL en el tratamiento del prurito asociado con dermatitis alérgica. Los perros se trataron dos veces en el día con oclacitinib con una dosis de 0,4 – 0,6 mg/kg (n=216) o placebo (n=220) por hasta 7 (±2) días durante el período del ensayo.

Los perros tratados con APOQUEL variaron en edad desde los 6 meses y hasta los 18 años de edad y pesaron entre 3 y 56 kg. Los perros estudiados fueron machos (48,6%) y hembras (51,4%), castrados (±95%) e intactos (±5%), y de raza pura (68,5%) y mestizos (31,5%). Las razas puras más habituales fueron Golden Retriever, Labrador Retriever, Shih Tzu y Jack Russell Terrier.

Durante el período del ensayo, los eventos adversos más habitualmente informados fueron los signos gastrointestinales (vómitos y diarrea, Tabla 12). Los datos en la Tabla 12 son hallazgos obtenidos en el informe final del ensayo. Esta población de perros puede ser apenas diferente al sub-grupo informado en el rótulo local del producto.

Tabla 13 | Resumen de los cambios en pruebas de laboratorio en perros alérgicos (ensayo estadounidense) - Resumen de las anomalías químicas hematológicas/clínicas más frecuentes durante la fase de ensayo en >1 animal (no preexistente).

ANOMALÍAS QUÍMICAS HEMATOLÓGICAS/CLÍNICAS FASE DEL ESTUDIO (DÍAS 0-7)	PLACEBO n=220*	APOQUEL n=216*
	n (%)	n (%)
Actividad elevada de enzimas hepáticas**	6 (2.7)	8 (3.7)
Anemia (no especificado de otro modo)	1 (0.5)	3 (1.4)

* Promedio de días de riesgo: grupo placebo= 7,6, grupo APOQUEL= 7,8.

** Podría atribuirse a una elevada actividad de fosfatasa alcalina (ALP, según sus siglas en inglés), transaminasa hepática (ALT, AST, según sus siglas en inglés) o Gammaglutamil transferasa (GGT, según sus siglas en inglés), todas codificadas como hepatopatía de acuerdo al Diccionario Veterinario para Cuestiones Relacionadas con Medicamentos (VEDDRA).

Durante la fase del ensayo de 7 días, los cambios más habitualmente informados en la química y hematología fueron una disminución en la cantidad y el volumen de glóbulos rojos y un aumento de las enzimas hepáticas (Tabla 13). Estos cambios no estuvieron asociados a signos clínicos en un amplio porcentaje de perros. Todos los animales con anemia (categorizados como no especificados), excepto un perro tratado con APOQUEL, evidenciaron recuentos de glóbulos rojos por debajo del rango de referencia antes de iniciar el tratamiento del ensayo. Ninguno de los informes de anemia en el grupo tratado con APOQUEL se consideró probablemente relacionado con el tratamiento con este producto.

DERMATITIS ATÓPICA³²

Se incluyeron perros de 18 consultorios veterinarios especializados en el ensayo controlado con placebo para demostrar la eficacia y seguridad de APOQUEL® en el tratamiento de las manifestaciones clínicas de DA. Los perros recibieron tratamiento dos veces por día con oclacitinib (n=152) con una dosis de 0,4 - 0,6 mg/kg durante 14 días seguido de una dosis diaria de 0,4 - 0,6 mg/kg, o con placebo

Tabla 14 | Resumen de las reacciones adversas más frecuentes en perros atópicos (ensayo estadounidense) - Resumen de los informes del día 0-14 (± 2) y enumerados en orden decreciente de frecuencia para el grupo de tratamiento con APOQUEL®, tal como se documenta en el rótulo del producto en EE.UU.¹⁰

SIGNO CLÍNICO	PLACEBO (n=147)*	APOQUEL (n=152)*
Diarrea	3.4%	4.6%
Vomito	4.1%	3.9%
Anorexia	0	2.6%
Nuevo bulto cutáneo o subcutáneo	2.7%	2.6%
Letargia	1.4%	2.0%

*Los signos clínicos anormales se tabularon por animal.

(n=147) con el mismo régimen de dosis. El tratamiento se administró por hasta 112 días durante el período del ensayo.

Los perros tratados con APOQUEL en el ensayo variaron en edad de 1 a 13 años, y pesaron entre 3,4 y 77,2 kg. Perros machos y hembras estuvieron igualmente representados y la mayoría estaba castrado (>90%).

Los efectos colaterales informados con mayor frecuencia desde los Días 0-14 (± 2) en los perros tratados con APOQUEL fueron diarrea, vómitos y anorexia (Tabla 14). Los datos en la Tabla 14 son hallazgos obtenidos del rótulo de los Estados Unidos. Esta población de perros podría ser apenas diferente al sub-grupo informado en el rótulo local del producto.

En los ensayos clínicos mundiales realizados en perros alérgicos y atópicos, los perros tratados con APOQUEL recibieron también una amplia variedad de medicamentos concomitantes, incluyendo: antiinfecciosos, anestésicos, AINEs y ectoparasitarios (consultar el Apéndice 4).

TRATAMIENTO CONTINUO

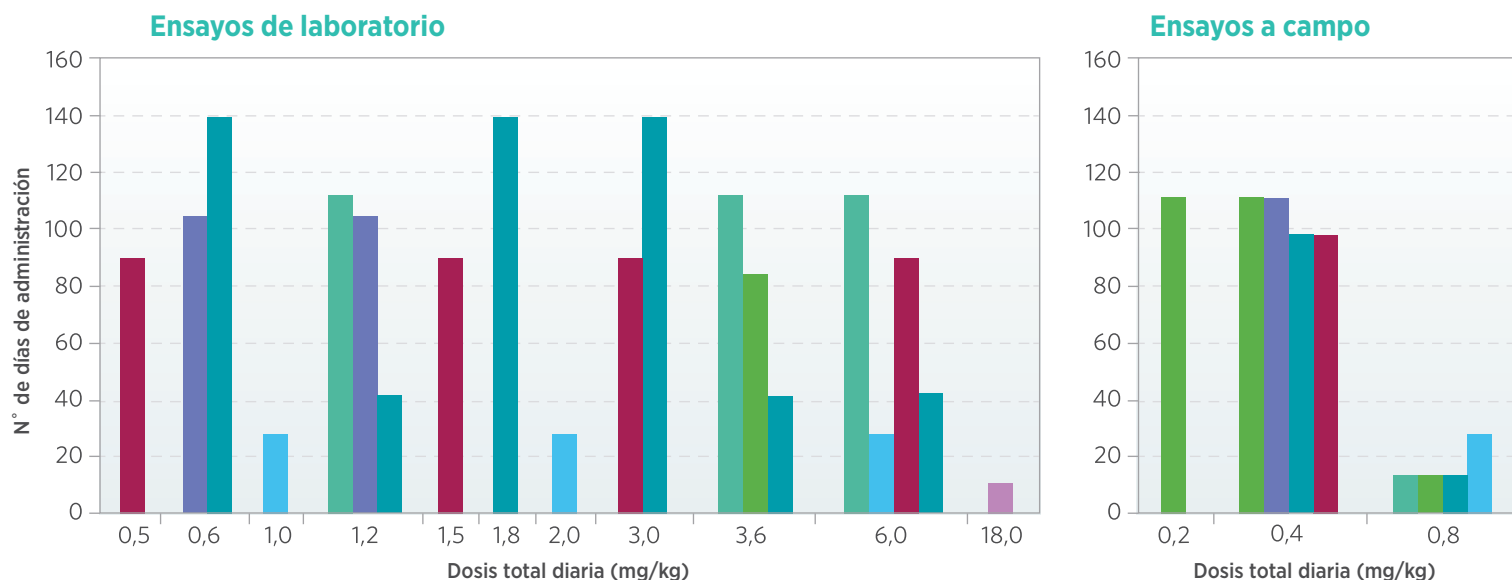
Los eventos adversos más habituales (5% o más perros como hallazgos no pre-existentes según el resumen del 31 de diciembre de 2012) informados en los 239 perros participantes del Estudio Continuo a Largo Plazo y tratados con APOQUEL fueron: infección de las vías urinarias / cistitis (10,9%), vómitos (10,1%), otitis (9,3%), piodermia (9,3%) y diarrea (6,1%). En la mayoría de los casos, estos eventos de salud anormales no requieren de discontinuación de la administración, y los signos clínicos anormales se resolvieron de modo espontáneo o respondieron a un tratamiento apropiado. Ningún perro fue retirado del ensayo como resultado de estos informes de signos clínicos anormales. Debido a que el ensayo de tratamiento continuo fue abierto, no fue posible efectuar una comparación con el grupo control respecto de la incidencia.

Ensayos DE SEGURIDAD EN LABORATORIO

El objetivo total de los ensayos de laboratorio realizados para avalar el registro mundial es describir los efectos de la exposición del medicamento con dosis o duraciones exageradas para identificar los efectos específicos e inespecíficos de la molécula.

Estos efectos luego se someten a escrutinio en ensayos clínicos a campo en los cuales las mascotas con enfermedad natural se tratan con la dosis anticipada en el rótulo (Gráfico 35).

Gráfico 35: Resumen de la dosificación de APOQUEL® en ensayos de laboratorio y de seguridad a campo Resumen de la dosificación de APOQUEL en perros para diversos ensayos de seguridad de laboratorio (imagen izquierda) y ensayos de seguridad a campo (imagen derecha). Cada ensayo está identificado por color. Cada barra muestra la duración máxima del tratamiento a un nivel de dosis única.



En los ensayos de seguridad en animales en laboratorio con APOQUEL se descubrió, en general, que los efectos colaterales observados en perros expuestos a niveles de dosis exagerados por período prolongado estuvieron o fueron:

- Relacionados con los efectos farmacológicos del medicamento
- Reversibles
- Relacionados con la dosis
- Relacionados con la edad y la condición inmune intrínseca de los perros tratados

SEGURIDAD EN LABORATORIO EN PERROS CON MÁS DE 12 MESES DE EDAD¹⁸

El ensayo principal de seguridad en laboratorio para avalar el registro de APOQUEL® en perros fue una prueba rigurosa del potencial tóxico de la molécula. En este ensayo, perros con aproximadamente 12 meses de edad al comienzo del ensayo recibieron maleato de oclacitinib con una dosis de 0, 0,6, 1,8 o 3,0 mg/kg por vía oral dos veces por día durante 6 semanas, y luego una dosis diaria durante otras 20 semanas. Habitualmente, las dosis en este tipo de ensayo representan 1x, 3x y 5x la dosis del rótulo. Sin embargo, debido a que la dosis indicada en el rótulo de APOQUEL es de dos veces por día durante 14 días y luego una dosis diaria como tratamiento de mantenimiento, las exposiciones al medicamento en este ensayo fueron mayores a 1x, 3x y 5x el margen típico del ensayo de seguridad. Los signos clínicos observados se relacionaron con la acción farmacológica de APOQUEL, la cual trabaja moderando la respuesta inmune aumentada en perros con alergia o condiciones atópicas (Tabla 15). Los efectos observados en perros tratados con APOQUEL en este ensayo en general fueron leves y no progresivos.

Las observaciones clínicas encontradas en este ensayo fueron dermatitis (inclusive pododermatitis, quistes interdigitales, dermatitis por humedad, inflamación entre los dedos, ulceración en las plantas) y papilomas. Los hallazgos típicos con 1x la dosis indicada en el rótulo incluyeron quistes interdigitales (forunculosis), linfadenopatía asociada y papilomas ocasionales en la patología macroscópica. Se observaron cambios mínimos en la histopatología en perros que recibieron

1x la dosis. Los cambios fueron habitualmente leves y reversibles con el cese del tratamiento. Con dosis múltiples, otros hallazgos histopatológicos incluyeron menor celularidad en los órganos linfoides y en la médula espinal.

Estos hallazgos histopatológicos en general no fueron clínicamente relevantes en perros con 12 meses de vida en adelante al inicio del tratamiento y se observaron con la administración crónica de dosis cercanas o mayores 5x la dosis del rótulo.

Tabla 14 | Resumen de observaciones clínicas en ensayos de seguridad de laboratorio en perros adultos - 12 meses de edad y mayores

VARIABLE	RESULTADOS
Peso corporal	Sin efectos
Consumo de alimentos	Sin efectos
Examen oftalmológico	Sin efectos
Observaciones clínicas (ciego)	Observaciones de las patas y de la piel (dermatitis*, pápulas, edema, eritema, alopecia local) con ganglios linfáticos agrandados en la periferia; papilomas cutáneos; efectos gastrointestinales mínimos
Lesiones graves (ciego)	Forunculosis interdigital, ganglios linfáticos agrandados asociados a afección del pie; cantidad y gravedad relacionada con la dosis
Lesiones microscópicas	Disminución de la celularidad de los tejidos linfoides y de la médula espinal sin cambios claros en la relación mieloide: ratio eritroide, hiperplasia linfoide e inflamación activa crónica en los ganglios drenantes de las patas; grupo que en general empeora con el aumento de la dosis.
Patología clínica	Efectos hematológicos leves y disminución leve de las proteínas; no hay cambios químicos clínicamente significativos

* El término dermatitis incluye pododermatitis, quistes interdigitales (IDC, según sus siglas en inglés), dermatitis húmeda, inflamación podal y úlceras en las almohadillas plantares.

APOQUEL® (oclacitinib) está destinado al uso en perros de 12 meses de edad en adelante.

Algunos de los cambios más habitualmente informados en los perros tratados con APOQUEL® incluyeron la disminución en el volumen de glóbulos rojos, una disminución en los reticulocitos y una reducción en los linfocitos. Estos cambios estuvieron en general relacionados con la dosis. En ensayos de seguridad en laboratorio, los cambios en la patología y la hematología clínica en perros tratados con la dosis del rótulo 1x, por hasta 6 meses, no fueron biológicamente significativos, y las variaciones observadas no se establecieron fuera de los rangos normales, por lo general.



Pododermatitis alérgica

Cuando los perros más jóvenes (6 meses de edad en el inicio del tratamiento) estuvieron expuestos a dosis elevadas de oclacitinib durante períodos prolongados, los cambios en la histopatología fueron similares, por naturaleza, a aquellos en perros de más edad pero probablemente fueran más graves y estén asociados a signos clínicos como infecciones bacterianas sistémicas y demodicosis. Junto al hecho de que la DA es un diagnóstico de exclusión ocasionalmente efectuado en perros jóvenes, estos hallazgos en perros jóvenes contribuyeron a la limitación en el rótulo del tratamiento para perros de 1 año de edad en adelante.

VACUNACIÓN Y APOQUEL®

RESPUESTA A LA VACUNACIÓN: Con un tratamiento administrado de manera crónica, en particular uno que actúe farmacológicamente modulando la respuesta inmune, la posibilidad de administrar el producto con vacunas frecuentemente utilizadas es una ventaja importante. Se llevó a cabo un ensayo para demostrar que los perros tratados con APOQUEL® pueden generar una respuesta serológica

En ensayos de laboratorio, perros de 1 año de edad en adelante recibieron, de manera segura, dosis de hasta 10x la indicada en el rótulo, y por períodos prolongados de hasta 26 semanas.

En resumen, los ensayos de laboratorio demostraron que los efectos colaterales relacionados con el tratamiento con APOQUEL® (oclacitinib) están o son:

- *Relacionados con los efectos farmacológicos del medicamento*
- *Reversibles*
- *Relacionados con la dosis*
- *Relacionados con la edad o la condición intrínseca del perro tratado*

ca cuando se vacunan con una vacuna viva modificada polivalente con el virus del moquillo canino (CDV), parvovirus canino (CPV), parainfluenza canina (CPI) (Duramune® Max-5) y virus inactivado de la rabia (RV) (IMRAB®).

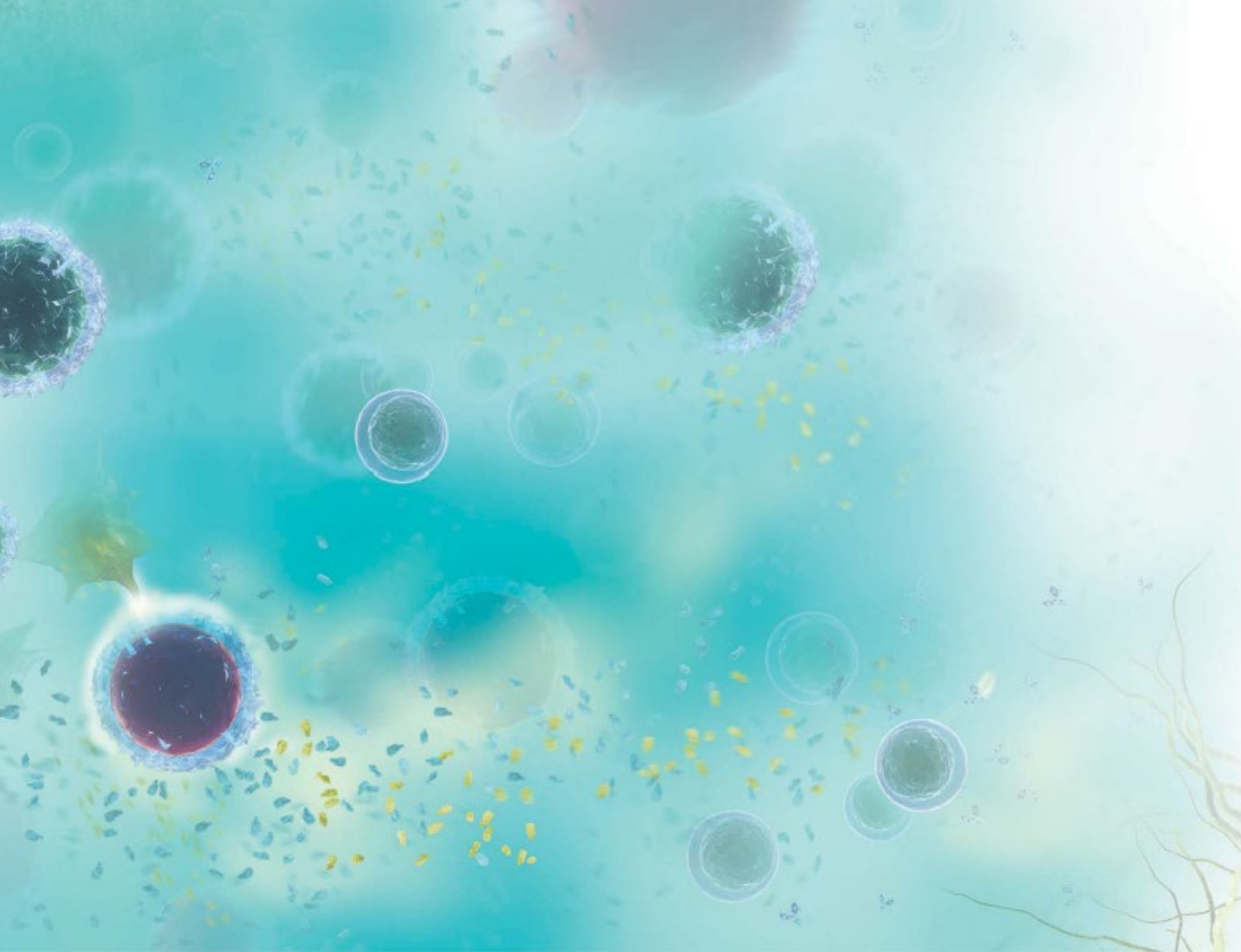
Perros de 16 semanas de vida se trataron con 1,8 mg/kg (3x el máximo de la dosis indicada en el rótulo) de APOQUEL® dos veces por día durante 12 semanas. Los perros control recibieron placebo. Los Días 28 y 56 del tratamiento, los perros recibieron Duramune® Max-5. El Día 56, los perros recibieron una dosis única de IMRAB®.

Se cumplieron las respuestas serológicas correctas para RV, CDV y CPV en todos los perros. Se cumplió la respuesta serológica para CPI en 6 de 8 perros (Tabla 6). Debe destacarse que a pesar de la corta edad de los perros y los niveles elevados de las dosis administradas por periodos prolongados, ningún perro desarrolló demodicosis.

No existe contraindicación contra la vacunación de perros tratados con APOQUEL® (oclacitinib).

CRITERIOS PARA LOS TITULOS DE ANTICUERPOS DE VIRUS			
VIRUS	CRITERIO DE TITULO "ESTANDAR"	PLACEBO (2Xdía)	APOQUEL (1,8 mg/kg 2 Xdía)
		Criterio de Título Cumplido: 4 veces la Dilución o el Título "Estándar" Cumplido	
Moquillo	1:32	8 de 8	8 de 8
Parvovirus	1:80	8 de 8	8 de 8
Parainfluenza	1:16	8 de 8	8 de 8
Rabia	1:50 0.5 IU/mL	8 de 8	8 de 8

Tabla 11 | Resumen de las reacciones adversas - Reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en cada grupo de tratamiento aleatorio (se presentaron los resultados completos del ensayo para publicación).



8 | APOQUEL® (OCLACITINIB) – DIFERENCIA

IMPACTO DE LA ALERGIA Y ENFERMEDAD ATÓPICA

EL LEGADO DE KEAURA

La alergia y las enfermedades atópicas de la piel producen efectos en los perros que las padecen y en las familias que los aman. La picazón y el rascado, y la dermatitis asociada con la DA canina interfiere en sus vidas, así como también lo hacen muchos tratamientos en base a corticoesteroides, champúes y tópicos de difícil administración.

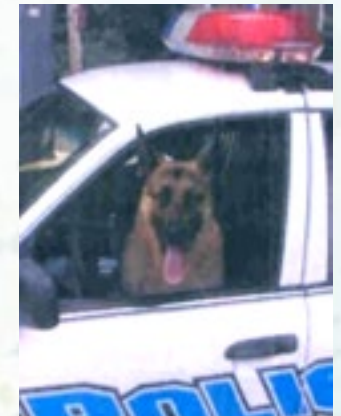
El programa de tratamiento de continuación descrito previamente en esta monografía se inició gracias a una perra llamada Keaura y a su dedicado dueño, el Oficial John Lamantia, ambos pertenecientes a las fuerzas de seguridad. A Keaura le diagnosticaron DA aproximadamente 7 años antes del comienzo de los ensayos clínicos con APOQUEL®. Durante esos años, Keaura fue sometida a pruebas de diagnóstico y, como muchos pacientes atópicos, recibió diferentes tratamientos: dietas especiales, champúes con fármacos, corticoesteroides, antihistamínicos, inmunoterapias, ciclosporinas, antifúngicos y antibacterianos para su pioderma secundaria. Sin embargo, ninguno de esos tratamientos alivió de manera efectiva el prurito sin producir efectos colaterales que la alejaron de su trabajo...hasta que fue tratada con APOQUEL®.

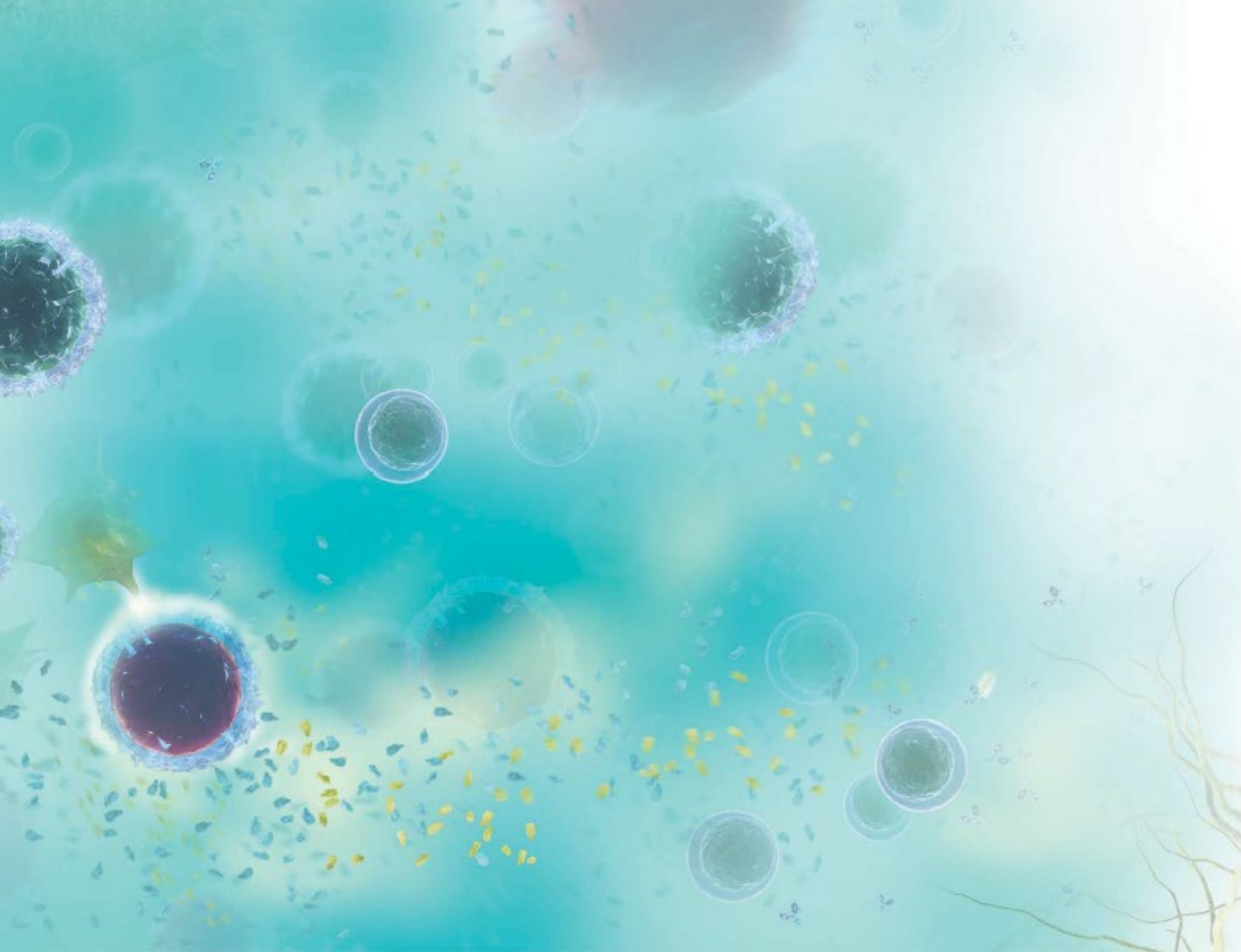
La Dra. Tiffany Tapp, médica veterinaria dermatóloga de Keaura, escribió a Zoetis explicando que ningún otro tratamiento había logrado controlar su enfermedad atópica tan bien como APOQUEL® permitiéndole continuar trabajando como in-

tegrante del cuerpo policial. Ella consultó si existía algún método que permitiera a Keaura continuar recibiendo tratamiento con oclacitinib hasta que estuviera disponible comercialmente.

Keaura pudo continuar su tratamiento durante varios años después de participar del ensayo clínico y fue pionera en un programa que benefició a más de otros 200 perros atópicos. La mayoría de estos perros no trabajaban sino que su única tarea era dar amor y compañía a los integrantes de la familia la cual pertenecía. Sin embargo, para muchos dueños de mascotas, que éstas vuelvan a su vida habitual es tan importante como la continuidad del trabajo de Keaura.

Seguramente, todos conocemos un perro atópico como Keaura, quien no necesita padecer una enfermedad incontrolable durante 7 años y a quien le gustaría continuar con su tarea aun cuando ésta sólo sea la de contribuir a la felicidad familiar.





9 | APÉNDICES

EN ESTE CAPÍTULO

Apéndice 1: Escala Visual Análoga del Dueño de Mascota (EVA)

Apéndice 2: Escala Visual Análoga del Médico Veterinario (EVA)

Apéndice 3: Alcance de la Dermatitis Atópica Canina e Índice de Gravedad O2 (CADESI-02)

Apéndice 4: Listado de Tratamientos Concomitantes de Ensayos Clínicos

Apéndice 5: Resumen de los Ensayos Clínicos de Eficacia con APOQUEL®

Apéndice 6: Resumen de los Ensayos de Seguridad en Laboratorio con APOQUEL®

Apéndice 7: Resumen de las Especificaciones del Producto

APÉNDICE 1:

ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DUEÑO DE MASCOTA (EVA) PARA EVALUAR LA GRAVEDAD DEL PRURITO

Con esta herramienta, se obtiene una “calificación” del grado de prurito que experimenta un perro marcando líneas en las descripciones correspondientes. Se localiza un punto en la línea de 10 cm, se mide desde la parte inferior hasta las marcas y se asigna una calificación del 0 al 10. Las líneas a la izquierda de cada columna funcionan como regla, con un total de 10 cm con descriptores de texto alineados a intervalos de 2 cm. Esto permite efectuar mediciones de las áreas afectadas.

INSTRUCCIONES PARA EL DUEÑO

Estas instrucciones son útiles para registrar la gravedad de la picazón en el perro (actividad prurítica) durante las últimas 24 horas. La picazón incluye rascado, mordida, lamida, arañado, mordisqueo y/o frotado. Se deben leer las descripciones a continuación desde la parte inferior. Luego se debe utilizar un marcador (no lápiz) para colocar una marca horizontal en algún punto en la línea vertical de la izquierda para indicar el punto en el cual se cree está el nivel de picazón del perro.

DUEÑO

Prurito Extremadamente Grave. El perro se rasca, muerde, lame casi continuamente. El prurito nunca se detiene, independientemente de lo que suceda alrededor de él.

Prurito Grave. Episodios prolongados de rascado cuando el perro está despierto. El prurito se produce durante la noche y también cuando come, juega, se ejercita, o cuando se lo distrae de algún otro modo.

Prurito Moderado. Episodios regulares de rascado cuando el perro está despierto. La picazón puede despertar al perro. No se rasca mientras come, juega, se ejercita o cuando se lo distrae.

Prurito Leve. Episodios frecuentes de prurito. Puede haber rascado ocasional durante la noche. No se rasca cuando come, juega, se ejercita, o cuando se lo distrae de algún otro modo.

Prurito Muy Leve. Episodios ocasionales de prurito. El perro apenas se rasca más que antes de que el problema comenzara.

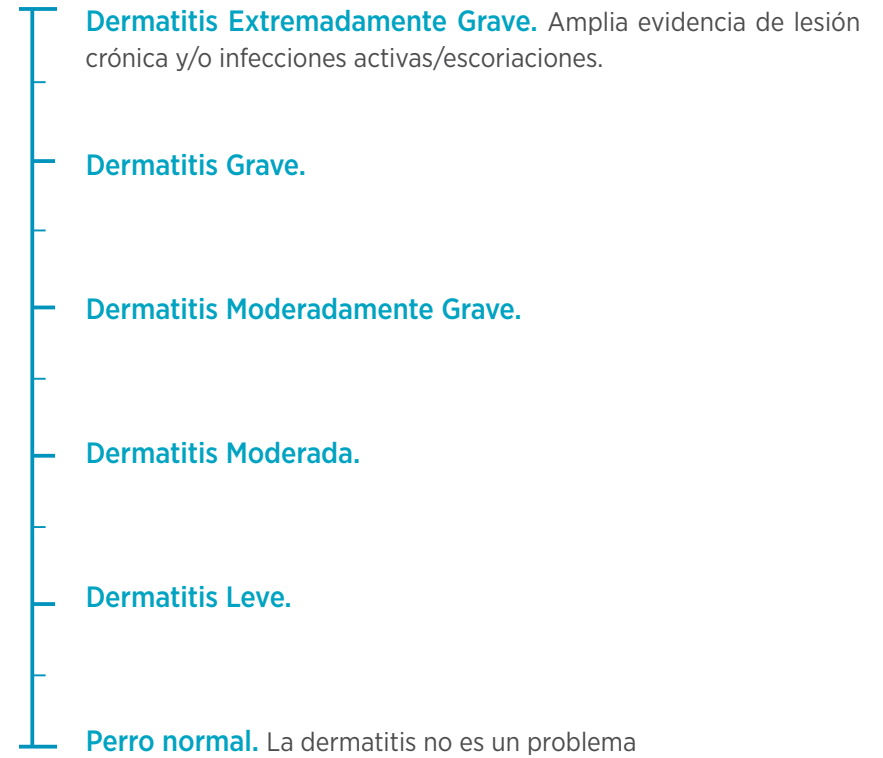
Perro normal. El prurito no es un problema.

Líneas de 10 cm con descriptores de texto con intervalos de 2 cm

APÉNDICE 2:

ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL MÉDICO VETERINARIO (EVA) UTILIZADA PAR EVALUAR EL NIVEL DE DERMATITIS

DUEÑO



Líneas de 10 cm con descriptores de texto con intervalos de 2 cm

APÉNDICE 3:

ALCANCE DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA E ÍNDICE DE GRAVEDAD 02 (CADESI-02)

MEDICIÓN VALIDADA UTILIZADA POR DERMATÓLOGOS VETERINARIOS (INVESTIGADORES) PARA EVALUAR LAS LESIONES EN LA PIEL

- Se evalúan 3 factores para cada punto anatómico: eritema (E), liquenificación (L) y escoriaciones (X)
- Cada una de las 120 observaciones clasificadas en una escala de 0-3:
 - 0 = normal a ausencia
 - 1 = leve
 - 2 = moderada
 - 3 = grave
- Una clasificación total máxima de 360 es posible

UBICACIÓN	E	L	X	UBICACIÓN	E	L	X	UBICACIÓN	E	L	X
CARA				ABDOMEN				PATA, TRASERA IZQUEIRDA, DORSAL			
PABELLÓN DE LA OREJA IZQUIERDA, CONVEXO				TORAX, DORSAL				UMB, FRENTE DERECHO, MEDIA			
PABELLÓN DE LA OREJA IZQUIERDO, CONCAVO				TORAX, LATERAL IZQUIERDO				UMB, FRENTE DERECHO, LATERAL			
PABELLÓN DE LA OREJA DERECHO, CONVEXO				TORAX, LATERAL DERECHO				PATA, FRENTE DERECHO, PALMAR			
PABELLÓN DE LA OREJA DERECHO, CONCAVO				LUMBAR, DORSAL				PATA, FRENTE DERECHA, DORSAL			
CUELLO, DORSAL				FLANCO, IZQUIERDO				UMB, PATA TRASERA DERECHA, MEDIA			
CUELLO, VENTRAL				FLANCO, DERECHO				UMB, PATA TRASERA DERECHA, LATERAL			
CUELLO, LATERAL IZQUIERDO				UMB., FRENTE IZQUIERDO, MEDIO				PATA, TRASERA DERECHA, PLANTAR			
CUELLO, LATERAL DERECHO				UMB, FRENTE IZQUIERDO, LATERAL				PATA, TRASERA DERECHA, DORSAL			
AXILA, IZQUIERDA				PATA, FRENTE IZQUIERDO, PALMAR				PERINEO			
AXILA, DERECHA				PATA, FRENTE IZQUIERDO, DORSAL				COLA, DORSAL			
ESTERNÓN				UMB, PATA TRASERA IZQUEIRDA, MEDIA				COLA, VENTRAL			
INGUINAL, IZQUIERDA				UMB, PATA TRASERA IZQUEIRDA, LATERAL				COMENTARIOS:			
INGUINAL, DERECHO				PATA, TRASERA IZQUEIRDA, PLANTAR							
SUBTOTALES				SUBTOTALES				SUBTOTALES			
PUNTUACIÓN TOTAL CADESI											

APÉNDICE 4:

LISTADO DE TRATAMIENTOS CONCOMITANTES EN Ensayos CLÍNICOS³⁵

Los perros tratados con APOQUEL® (oclacitinib) recibieron varios medicamentos concomitantes en ensayos pivotaes a campo en los Estados Unidos y la Unión Europea, algunos de los cuales se enumeran en este Apéndice.

Algunas de las categorías de los tratamientos concomitantes recibidos por perros tratados con APOQUEL® incluyeron lo siguiente:

- Antiinfecciosos
- Antiinflamatorios (inclusive AINEs)
- Antiparasitarios
- Anestésicos/sedantes
- Vacunas
- Ciclosporina

Número de perros tratados con APOQUEL que recibieron ANTIINFECCIOSOS seleccionados

Ensayos A CAMPO CON APOQUEL	
ANTIINFECCIOSO	Total (n=1416)
Cefalexina	140
Cefovecina	19
Cefpodoxima	95
Enrofloxacin	16
Combinación de Enrofloxacin	59
Ketoconazol	126
Marbofloxacin	9

Número de perros tratados con APOQUEL que recibieron ANTIINFLAMATORIOS seleccionados

Ensayos A CAMPO CON APOQUEL	
ANTI INFLAMATORIO	Total (n=1416)
Ácido acetilsalicílico	4
Carprofeno	23
Coxibs	3
Firocoxib	1

Número de perros tratados con APOQUEL que recibieron ANTIPARASITARIOS seleccionados

Ensayos A CAMPO CON APOQUEL	
ANTIPARASITARIO	Total (n=1416)
Amitraz, combinaciones	13
Fipronil	272
Fipronil, combinaciones	247
Imidacloprid	185
Ivermectina	265
Ivermectina, combinaciones	103
Milbemicina	127
Milbemicina, combinaciones	79
Moxidectina, combinaciones	66
Nitempiram	17
Selamectina	318
Spinosad	113

Número de perros tratados con APOQUEL que recibieron ANESTÉSICOS / SEDANTES seleccionados

Ensayos A CAMPO CON APOQUEL	
ANESTÉSICOS / SEDANTES	Total (n=1416)
Alprazolam	4
Isoflurano	8
Fenobarbital	6

Número de perros tratados con APOQUEL que recibieron CICLOSPORINA y OTROS AGENTES seleccionados

Ensayos A CAMPO CON APOQUEL	
AGENTE	Total (n=1416)
Inmunoterapia	4
Ciclosporina	4
Soluciones I.V.	4
Levotiroxina sódica	4
Cloruro de sodio	4

Número de perros tratados con APOQUEL que recibieron VACUNAS seleccionadas

Ensayos A CAMPO CON APOQUEL	
VACUNA	Total (n=1416)
Vacuna contra la Bordetella	27
Vacuna contra la Borrelia	1
Vacuna contra el virus de la rabia	30
Virus vivo del moquillo canino + adenovirus canino vivo + virus vivo canino de la parainfluenza + parvovirus canino vivo + leptospira inactivada	12
Virus vivo del moquillo canino + adenovirus canino vivo + virus vivo canino parainfluenza + parvovirus canino vivo + coronavirus canino inactivado + leptospira inactivada	5
Virus del moquillo canino + Adenovirus canino + Virus canino de la parainfluenza + Parvovirus canino	13
Virus del moquillo canino + Adenovirus canino + Virus canino de la parainfluenza	2
Virus canino de la parainfluenza	4
Adenovirus canino	2
Parvovirus canino	1
Leptospira inactivada	9
Coronavirus canino inactivado	1

APÉNDICE 5:

RESUMEN DE LOS Ensayos CLÍNICOS DE EFICACIA CON APOQUEL®

Nombre del ensayo	N° de ensayo	Picazón o DA
Eficacia y seguridad a campo de APOQUEL® para el control del prurito asociado a la dermatitis alérgica en el perro	1962C-60-09-930	Picazón
Seguridad y eficacia a campo de APOQUEL® en comparación con el placebo para el control de la dermatitis atópica en perros con hogar	1962C-60-10-A02	DA
Protocolo de terapia de reemplazo para perros retirados de 1962C-60-10-A02	1962C-60-10-A08	DA
Confirmación de la dosis: seguridad a campo y eficacia de APOQUEL® en comparación con el placebo para el control de la dermatitis atópica en perros con hogar	1962C-60-10-A16	DA
Confirmación de la dosis: terapia de reemplazo para perros eliminados de 1962C-60-10-A16	1962C-60-10-A17	DA

APÉNDICE 6:

RESUMEN DE LOS Ensayos CLÍNICOS DE EFICACIA CON APOQUEL®

N° DEL ESTUDIO Y TITULO	OBJETIVO
<p>Estudio 1462N-60-10-A29: Estudio del margen de seguridad (MOS, por su sigla en inglés) de APOQUEL® administrado durante 26 semanas a perros adultos</p>	<p>Determinar el margen de seguridad de APOQUEL® administrado oralmente a perros Beagle de 12 meses de edad 1x, 3x y 5x la dosis máxima de exposición de 0,6 mg / kg durante un total de 26 semanas</p>
<p>Estudio 1462N-60-08-905: Estudio de margen de seguridad (MOS, por su sigla en inglés) de APOQUEL® administrado durante 26 semanas a perros adultos con un periodo de recuperación</p>	<p>Determinar el margen de seguridad de APOQUEL® administrado oralmente en perros Beagle de 6 meses de edad a 1x, 3x y 5x, dos veces al día, dosis máxima de exposición de 0,6 mg / kg durante un total de 26 semanas</p>
<p>Estudio 1462N-60-09-927: Efecto oral de APOQUEL® sobre la respuesta a la vacunación primaria en perros</p>	<p>Demostrar la seguridad de APOQUEL® en cachorros Beagle no tratados previamente, de 4 meses de edad, antes y después de la vacunación primaria 3x la dosis máxima de exposición durante 3 meses</p>

APÉNDICE 7: ANEXO I

RESUMEN DE LAS ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL DE USO VETERINARIO

APOQUEL comprimidos recubiertos de 3,6 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 5,4 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 16 mg para perros

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa:

Cada comprimido recubierto contiene:

APOQUEL 3,6 mg 3,6 mg de oclacitinib (como maleato de oclacitinib)
APOQUEL 5,4 mg 5,4 mg de oclacitinib (como maleato de oclacitinib)
APOQUEL 16 mg 16 mg de oclacitinib (como maleato de oclacitinib)

Para obtener el listado completo de excipientes, consultar la sección 6.1.

3. PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos oblongos de color blanco a blanco puro con una línea divisoria en ambas caras y marcados con las letras "AQ" y "S", "M" o "L", también en ambas caras. Las letras "S", "M" o "L" hacen referencia a las diferentes concentraciones de los comprimidos: "S" en los comprimidos de 3,6 mg, "M" en los comprimidos de 5,4 mg y "L" en los comprimidos de 16 mg.

Los comprimidos pueden dividirse en mitades iguales.

4. ESPECIFICACIONES CLÍNICAS

4.1 Especies de destino

Perros

4.2 Indicaciones de uso, especificando la especie de destino

Tratamiento del prurito asociado a dermatitis alérgica en perros.

Tratamiento de las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica en perros.

4.3 Contraindicaciones

No utilizar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de sus excipientes.

No utilizar en perros con menos de 12 meses de vida o menos de 3 kg de peso corporal.

No utilizar en perros con evidencia de supresión inmunológica como hiperadrenocorticismos, o con evidencia de neoplasia maligna progresiva debido a que la sustancia activa no se evaluó en estos casos.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Ninguna.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales de uso en animales

Oclacitinib modula el sistema inmunológico y puede incrementar la susceptibilidad a la infección y exacerbar las condiciones neoplásicas. En perros que reciban comprimidos de APOQUEL se debe controlar el posible desarrollo de infecciones y neoplasia.

Al tratar el prurito asociado a dermatitis alérgica con oclacitinib, se deben investigar y tratar las causas subyacentes (por ejemplo: dermatitis alérgica por pulgas, dermatitis por contacto, hipersensibilidad al alimento). Además, en caso de dermatitis alérgica y dermatitis atópica, se recomienda investigar y tratar los factores que puedan complicar la condición como infecciones / infestaciones bacterianas, fúngicas o parasitarias (por ejemplo: pulgas y sarna).

Considerando los posibles efectos en determinados parámetros clínicos-patológicos (consultar la sección 4.6), es recomendable efectuar un análisis de sangre y en suero completos cuando los perros reciban tratamiento prolongado.

Precauciones especiales para las personas que administren el producto medicinal de uso veterinario en animales

Lavarse las manos luego de administrar el producto.

En caso de ingesta accidental, consultar al médico y mostrarle el prospecto o el rótulo.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y seriedad)

Las reacciones adversas observadas hasta el día 16 en los ensayos a campo se detallan en la siguiente tabla, en comparación con el placebo:

	REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS EN ESTUDIO DE LA DERMATITIS ATÓPICA HASTA EL DÍA 16		REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS EN EL ESTUDIO DEL PRURITO HASTA EL DÍA 7	
	APOQUEL (n=152)	PLACEBO (n=147)	APOQUEL (n=216)	PLACEBO (n=220)
Diarrea	4.6%	3.4%	2.3%	0.9%
Vómitos	3.9%	4.1%	2.3%	1.8%
Anorexia	2.6%	0%	1.4%	0%
Nuevos bultos cutáneos o subcutáneos	2.6%	2.7%	1.0%	0%
Letargia	2.0%	1.4%	1.8%	1.4%
Polidipsia	0.7%	1.4%	1.4%	0%

Luego del día 16, entre los signos clínicos anormales, además de los signos clínicos detallados anteriormente, y con una ocurrencia del 1% en los perros que recibieron oclacitinib, se observó: piodermia, bultos dérmicos no específicos, otitis, histiocitoma, cistitis, infecciones dérmicas por levaduras, pododermatitis, lipoma, linfadenopatía, náuseas, mayor apetito y agresión.

Las modificaciones clínicas patológicas relacionadas se limitaron a un incremento en el colesterol promedio en suero y una disminución en el recuento promedio de leucocitos. Sin embargo, todos los valores promedio se ubicaron dentro del rango normal de laboratorio. La disminución en el recuento promedio de leucocitos observada en los perros tratados con oclacitinib no fue progresiva y afectó todos los recuentos de glóbulos blancos (neutrófilos, eosinófilos y monocitos), excepto linfocitos. Ninguno de estos cambios patológicos fue clínicamente significativo.

En un ensayo de laboratorio, se observó desarrollo de papilomas en una cantidad de perros.

Para obtener detalles sobre la susceptibilidad a la infección y condiciones neoplásicas, consultar la sección 4.5.

La frecuencia en las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención:

- muy usual (más de 1 en 10 animales con reacciones adversas durante el período de tratamiento)
- usual (más de 1 pero menos de 10 animales en 100 animales)
- inusual (más de 1 pero menos de 10 animales en 1.000 animales)
- ocasional (más de 1 pero menos de 10 animales en 10.000 animales)
- muy ocasional (menos de 1 en 10.000 animales, inclusive informes aislados)

4.7 Uso durante la preñez, lactancia o período de reproducción

La seguridad del producto medicinal de uso veterinario no se estableció durante la preñez y la lactancia, o en perros machos destinados a reproducción, por lo tanto su uso no se recomienda durante la preñez, la lactancia o en perros con fines reproductivos.

4.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se observó interacción con otros medicamentos en ensayos a campo donde se administró oclacitinib conjuntamente con productos como endo y ectoparasitarios, antimicrobianos y antiinflamatorios.

Se estudió el impacto de la administración de oclacitinib en la vacunación con vacunas a virus vivo modificado, parvovirus canino (CPV), distemper canino (CDV), parainfluenza canina (CPI) y vacunas inactivadas contra la rabia (RV), en cachorros sin vacunación previa de 16 semanas de vida. Se logró una adecuada respuesta serológica (serología) en la vacunación con CDV y CPV cuando se administró oclacitinib en cachorros con una dosis dos veces por día de 1,8 mg/kg de peso corporal durante 84 días. Sin embargo, los hallazgos del ensayo indicaron una reducción en la respuesta serológica a la vacunación con CPI y RV en cachorros tratados con oclacitinib en comparación con los controles sin tratamiento. La relevancia clínica de estos efectos observados en animales vacunados y que recibieron oclacitinib (en cumplimiento con el régimen de dosis recomendado) es poco clara.

4.9 Cantidades administrables y vía de administración

Para uso oral.

Calendario de dosis y tratamiento:

La dosis inicial recomendada es de 0,4 – 0,6 mg de oclacitinib/kg de peso corporal, administrada por vía oral, dos veces en el día durante 14 días.

Para mantenimiento, se debe administrar la misma dosis (0,4 – 0,6 mg/kg de peso corporal) una vez en el día. El tratamiento de mantenimiento a largo plazo debe basarse en una evaluación individual teniendo en cuenta el riesgo-beneficio.

Estos comprimidos pueden administrarse con o sin alimento.

La tabla de dosis a continuación indica la cantidad de comprimidos necesarios. Los comprimidos pueden separarse por la línea divisoria.

(Ver tabla en la próxima página)

Peso corporal (kg) del perro	CONCENTRACIÓN Y NÚMERO DE COMPRIMIDOS QUE SE ADMINISTRAN		
	COMPRIMIDOS APOQUEL de 3.6 MG	COMPRIMIDOS APOQUEL de 5.4 MG	COMPRIMIDOS APOQUEL de 16 MG
3,0-4,4	½	-	-
4,5-5,9	-	½	-
6,0-8,9	1	-	-
9,0-13,4	-	1	-
13,5-19,9	-	-	½
20,0-26,9	-	2	-
27,0-39,9	-	-	1
40,0-54,9	-	-	½
55,0-80,0	-	-	2

4.10 Sobredosis (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos), de ser necesario

Oclacitinib comprimidos se administró en perros Beagle sanos, dos veces en el día durante 6 semanas, seguido por una dosis una vez en el día durante 20 semanas, de 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg y 3,0 mg/kg, por un total de 26 semanas.

Las observaciones clínicas consideradas como relacionadas con el tratamiento con oclacitinib incluyeron: alopecia (local), papiloma, dermatitis, eritema, abrasiones y costras, quistes interdigitales y edema podal. Las lesiones por dermatitis fueron en su mayoría secundarias al desarrollo de forunculosis interdigital en uno o más dedos durante el ensayo, con una cantidad y frecuencia mayor observada con dosis

también mayores. Se observó linfadenopatía de los nódulos periféricos en todos los grupos, lo que incrementó la frecuencia con dosis mayores, y habitualmente se asoció a forunculosis interdigital.

Se consideró que el papiloma guardaba relación con al tratamiento pero no con la dosis.

No existe antídoto específico y en caso de signos de sobredosis, el perro debe recibir tratamiento sintomático.

4.11 Período de retiro

No posee.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes para dermatitis, excepto corticoesteroides. Código ATCvet: QD11AH90.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Oclacitinib es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK). Puede inhibir la función de una variedad de citoquinas dependientes de la actividad de la enzima JAK. Para oclacitinib, las citoquinas de destino son aquellas pro-inflamatorias o las que cuentan con una función en las respuestas alérgicas / prurito. Sin embargo, oclacitinib también puede tener efecto en otras citoquinas (por ejemplo aquellas involucradas en la defensa del huésped o hematopoyesis) con posibles efectos indeseados.

5.2 Especificaciones farmacocinéticas

Luego de la administración oral en perros, el maleato de oclacitinib se absorbe rápido y bien, con una concentración máxima en plasma en tiempo (t_{max}) de menos de 1 hora. La biodisponibilidad absoluta del maleato de oclacitinib fue del 89%. La digestión del perro no afecta de manera significativa el índice o el alcance de esta absorción.

La eliminación total de oclacitinib del cuerpo fue baja [316 ml/h/kg de peso corporal (5,3 ml/mín./kg de peso corporal), y el volumen aparente de distribución en condición estable fue de 942 ml/kg de peso corporal]. Luego de la administración intrave-

nosa y oral, los t_{1/2s} terminales fueron similares con 3,5 y 4,1 horas, respectivamente. Oclacitinib exhibe una unión a proteína baja con 66,3% a 69,7% de unión en plasma canino a concentraciones nominales que varían entre 10 y 1.000 ng/ml.

Oclacitinib se metaboliza en el perro en múltiples metabolitos. Un metabolito oxidante significativo se identificó en plasma y orina.

En resumen, la vía de eliminación principal es el metabolismo, con contribuciones menores de eliminación renal y biliar. La inhibición del citocromo canino P450 es mínima con una IC₅₀ 50 veces mayor a la C_{max} observada (333 ng/ml o 0,997 ±M), luego de la administración oral de 0,6 mg/kg de peso corporal en el ensayo de seguridad, en la especie de destino. Por consiguiente, el riesgo de interacción metabólica con otros fármacos por inhibición de oclacitinib es muy baja. No se observó acumulación en sangre en perros tratados durante 6 meses con oclacitinib.

6. ESPECIFICACIONES FARMACÉUTICAS

6.1 Listado de excipientes

Centro del comprimido:

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Glicolato de almidón sódico

Película del comprimido:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E71)

Macrogol 400 (E1521)

6.2 Incompatibilidades

No posee.

6.3 Período de Validez

El período de validez del producto es de 2 años envasado para la venta.

Los comprimidos partidos en mitades deben descartarse transcurridos los 3 días.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar por debajo de los 25° C.

Los comprimidos en mitades deben volver a colocarse en el blíster y conservarse (por un máximo de 3 días) en la caja de cartón original.

6.5 Naturaleza y composición del envase inmediato

Todas las concentraciones de los comprimidos se presentan en blísters de aluminio/PVC/Aclar (cada tira contiene 10 comprimidos recubiertos), envasados en una caja de cartón. El volumen del envase es de 20 o 100 comprimidos.

No todas las presentaciones están disponibles para la venta.

6.6 Precauciones especiales para el descarte o el desecho del producto medicinal de uso veterinario

El producto o materiales de descarte derivados sin utilizar deben eliminarse en cumplimiento con los requerimientos locales.

7. PROPIETARIO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zoetis Belgium SA

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-la-Neuve

BELGIUM

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/2/13/154/001 (1 x 20 comprimidos, 3,6 mg)

EU/2/13/154/002 (1 x 100 comprimidos, 3,6 mg)

EU/2/13/154/003 (1 x 20 comprimidos, 5,4 mg)

EU/2/13/154/004 (1 x 100 comprimidos, 5,4 mg)

EU/2/13/154/005 (1 x 20 comprimidos, 16 mg)

EU/2/13/154/006 (1 x 100 comprimidos, 16 mg)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización {DD/MM/AAAA}

10. FECHA DE LA PRIMERA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada sobre el producto disponible en la página de internet de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.emea.europa.eu/>).

PROHIBICIÓN DE VENTA, PROVISIÓN Y/O USO

No posee.

ANEXO ii

- A. ELABORADOR RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DEL LOTE
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES A LA PROVISIÓN Y EL USO
- C. DECLARACIÓN DE LOS LIMITES RESIDUALES MÁXIMOS (LMRs)

A. ELABORADOR RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DEL LOTE

Pfizer Italia S.R.L.
Via del Commercio 25/27
63100 Marino Del Tronto (AP)
ITALY

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES A LA PROVISIÓN Y EL USO

Producto medicinal de uso veterinario sujeto a prescripción.

C. DECLARACIÓN DE LOS LIMITES RESIDUALES MÁXIMOS (LRMs)

No posee.

ANEXO iii

RÓTULO Y PROSPECTO

A. RÓTULO ESPECIFICACIONES EN LA CAJA DE CARTÓN EXTERNA

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL DE USO VETERINARIO

APOQUEL comprimidos recubiertos de 3,6 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 5,4 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 16 mg para perros

Oclacitinib

2. DECLARACIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS Y OTRAS SUSTANCIAS

Cada comprimido recubierto contiene 3,6 mg de oclacitinib (como maleato de oclacitinib)
Cada comprimido recubierto contiene 5,4 mg de oclacitinib (como maleato de oclacitinib)
Cada comprimido recubierto contiene 16 mg de oclacitinib (como maleato de oclacitinib)

3. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. VOLUMEN DEL ENVASE

20 comprimidos
100 comprimidos

5. ESPECIE DE DESTINO

Perros

6. INDICACIONES

7. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar el producto.

8. PERÍODO DE RETIRO

9. ADVERTENCIAS ESPECIALES, DE SER NECESARIO

Leer el prospecto antes de utilizar el producto.

10. FECHA DE VENCIMIENTO

VENC. {mes/año}

11. CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de los 25° C.
Los comprimidos en mitades deben volver a colocarse en el blíster y conservarse (por un máximo de 3 días) en la caja de cartón original.

12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL DESCARTE O DESECHO DEL PRODUCTO MEDICINAL DE USO VETERINARIO, SI CORRESPONDE

Descarte: leer el prospecto del producto.

13. TEXTO “SÓLO PARA TRATAMIENTO EN ANIMALES” Y CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A LA PROVISIÓN Y EL USO, SI CORRESPONDE

Sólo para tratamiento en animales. Únicamente con prescripción del médico veterinario.

14. TEXTO “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

15. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROPIETARIO DE LA AUTORIZACIÓN DE

COMERCIALIZACIÓN

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

16. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN PARA COMERCIALIZACIÓN

EU/2/13/154/001 (1 x 20 comprimidos, 3,6 mg)
EU/2/13/154/002 (1 x 100 comprimidos, 3,6 mg)
EU/2/13/154/003 (1 x 20 comprimidos, 5,4 mg)
EU/2/13/154/004 (1 x 100 comprimidos, 5,4 mg)
EU/2/13/154/005 (1 x 20 comprimidos, 16 mg)
EU/2/13/154/006 (1 x 100 comprimidos, 16 mg)

17. NÚMERO DE LOTE DEL ELABORADOR

Lote

ESPECIFICACIONES MÍNIMAS EN LOS BLÍSTERS O LAS TIRAS DE LOS BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL DE USO VETERINARIO

APOQUEL comprimidos recubiertos de 3,6 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 5,4 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 16 mg para perros

Oclacitinib

2. NOMBRE DEL PROPIETARIO DE LA AUTORIZACIÓN PARA COMERCIALIZACIÓN

Zoetis

3. FECHA DE VENCIMIENTO

VENC. {mes/día}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. TEXTO “SÓLO PARA TRATAMIENTO EN ANIMALES”

Sólo para tratamiento en animales.

B. PROSPECTO

PROSPECTO PARA:

APOQUEL comprimidos recubiertos de 3,6 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 5,4 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 16 mg para perros

1. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROPIETARIO DE LA AUTORIZACIÓN PARA COMERCIALIZACIÓN Y DEL PROPIETARIO DE LA AUTORIZACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DEL PRODUCTO RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN, EN CASO DE SER DIFERENTE

Propietario de la autorización para comercialización:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

Propietario responsable de la liberación del lote:

Pfizer Italia S.R.L.
Via del Commercio 25/27
63100 Marino Del Tronto (AP)
ITALY

2. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL DE USO VETERINARIO

APOQUEL comprimidos recubiertos de 3,6 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 5,4 mg para perros
APOQUEL comprimidos recubiertos de 16 mg para perros

Oclacitinib

3. DECLARACIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS Y OTROS INGREDIENTES

Cada comprimido recubierto contiene 3,6 mg, 5,4 mg o 16 mg de oclacitinib (como maleato de oclacitinib). Comprimidos recubiertos oblongos de color blanco a blanco puro con una línea divisoria en ambas caras y marcados con las letras "AQ" y "S", "M" o "L" también en ambas caras. Las letras "S", "M" o "L" hacen referencia a las diferentes concentraciones de los comprimidos: "S" en los comprimidos de 3,6 mg, "M" en los comprimidos de 5,4 mg y "L" en los comprimidos de 6 mg. Los comprimidos pueden dividirse en mitades iguales.

4. INDICACIONES

Tratamiento del prurito asociado a dermatitis alérgica en perros. Tratamiento de las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica en perros.

5. CONTRAINDICACIONES

No utilizar en caso de hipersensibilidad a oclacitinib o algún excipiente.

No utilizar en perros menores a los 12 meses de vida o con menos de 3 kg de peso corporal.

No utilizar en perros con evidencia de supresión inmune como hiperadrenocortisismo o evidencia de neoplasia maligna progresiva debido a que la sustancia activa no se evaluó en estos casos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas hasta el día 16 en los ensayos a campo se detallan en la siguiente tabla y se comparan con placebo:

	REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS EN EL ESTUDIO DE LA DERMATITIS ATÓPICA HASTA EL DÍA 16		REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS EN EL ESTUDIO DEL PRURITO HASTA EL DÍA 7	
	APOQUEL (n=152)	PLACEBO (n=147)	APOQUEL (n=216)	PLACEBO (n=220)
Diarrea	4.6%	3.4%	2.3%	0.9%
Vómitos	3.9%	4.1%	2.3%	1.8%
Pérdida del apetito (Anorexia)	2.6%	0%	1.4%	0%
Nuevos bultos cutáneos o subcutáneos	2.6%	2.7%	1.0%	0%
Debilidad (letargia)	2.0%	1.4%	1.8%	1.4%
Sed excesiva (polidipsia)	0.7%	1.4%	1.4%	0%

Luego del día 16, los signos clínicos anormales además de los signos clínicos detallados anteriormente, y con una ocurrencia mayor al 1% en perros que recibieron oclacitinib, incluyeron piodermia, bultos dérmicos no específicos, otitis, histiocitoma, cistitis, infecciones dérmicas por levaduras, pododermatitis, lipoma, linfadenopatía, náuseas, mayor apetito y agresión.

Las modificaciones patológicas clínicas relacionadas se limitaron a un incremento en el colesterol promedio en suero y una disminución en el recuento promedio de leucocitos. Sin embargo, todos los valores promedio se ubicaron dentro del rango normal de laboratorio. La disminución en el recuento promedio de leucocitos observada en los perros tratados con oclacitinib no fue progresiva y afectó todos los recuentos de glóbulos blancos (neutrófilos, eosinófilos y monocitos), excepto linfocitos. Ninguno de estos cambios patológicos fue clínicamente significativo.

En un ensayo de laboratorio, se observó desarrollo de papilomas en una cantidad de perros.

La frecuencia en las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención:

- muy usual (más de 1 en 10 animales con reacciones adversas durante el período de tratamiento)
- usual (más de 1 pero menos de 10 animales en 100 animales)
- inusual (más de 1 pero menos de 10 animales en 1.000 animales)
- ocasional (más de 1 pero menos de 10 animales en 10.000 animales)
- muy ocasional (menos de 1 en 10.000 animales, inclusive informes aislados)

Si se observan efectos serios u otros efectos no mencionados en este prospecto, sírvase informarlos al médico veterinario.

7. ESPECIE DE DESTINO

Perros.

8. DOSIS PARA CADA ESPECIE, VÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso oral.

Calendario de dosis y tratamiento:

La dosis inicial recomendada es de 0,4 – 0,6 mg de oclacitinib/kg de peso corporal,

administrado por vía oral, dos veces en el día durante 14 días.

Para mantenimiento, se debe administrar la misma dosis (0,4 – 0,6 mg/kg de peso corporal) una vez en el día. El tratamiento de mantenimiento a largo plazo debe basarse en una evaluación individual teniendo en cuenta el riesgo-beneficio.

Estos comprimidos pueden administrarse con o sin alimento.

La tabla de dosis a continuación indica la cantidad de comprimidos necesarios. Los comprimidos pueden separarse por la línea divisoria.

Peso corporal (kg) del perro	CONCENTRACIÓN Y NÚMERO DE COMPRIMIDOS QUE SE ADMINISTRAN		
	COMPRIMIDOS APOQUEL de 3.6 MG	COMPRIMIDOS APOQUEL de 5.4 MG	COMPRIMIDOS APOQUEL de 16 MG
3,0-4,4	½	-	-
4,5-5,9	-	½	-
6,0-8,9	1	-	-
9,0-13,4	-	1	-
13,5-19,9	-	-	½
20,0-26,9	-	2	-
27,0-39,9	-	-	1
40,0-54,9	-	-	½
55,0-80,0	-	-	2

9. RECOMENDACIONES PARA UNA ADMINISTRACIÓN CORRECTA

Se debe observar a los perros con atención luego de administrar el producto para garantizar que cada comprimido se ingiera.

10. PERÍODO DE RETIRO

No posee.

11. CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

Conservar por debajo de los 25° C.

Los comprimidos en mitades deben volver a colocarse en el blíster y conservarse (por un máximo de 3 días) en la caja de cartón original.

No utilizar el producto fuera del vencimiento detallado en el blíster en VENC.

12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Precauciones especiales de uso en animales

Oclacitinib modula el sistema inmunológico y puede incrementar la susceptibilidad a la infección y exacerbar las condiciones neoplásicas. En perros que reciban comprimidos de APOQUEL se deben controlar el posible desarrollo de infecciones y neoplasia.

Al tratar el prurito asociado a dermatitis alérgica con oclacitinib, se deben investigar y tratar las causas subyacentes (por ejemplo: dermatitis alergia por pulgas, dermatitis por contacto, hipersensibilidad al alimento). Además, en caso de dermatitis alérgica y dermatitis atópica, se recomienda investigar y tratar los factores que puedan complicar la condición como infecciones / infestaciones bacterianas, fúngicas o parasitarias (por ejemplo: pulgas y sarna).

Considerando la posibilidad de efectos en determinados parámetros clínicos-patológicos (consultar la sección 4.6), es recomendable efectuar un análisis de sangre y en suero completos cuando los perros reciban tratamiento prolongado.

Precauciones especiales para las personas que administren el producto medicinal de uso veterinario en animales

Lavarse las manos luego de administrar el producto.

En caso de ingesta accidental, consultar al médico y mostrarle el prospecto o el rótulo.

Uso durante la preñez, lactancia o período de reproducción

La seguridad del producto medicinal de uso veterinario no se estableció durante la preñez y la lactancia, o en perros machos destinados a reproducción, por lo tanto su uso no se recomienda durante la preñez, lactancia o en perros con fines reproductivos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se observó interacción con otros medicamentos en ensayos a campo donde se administró oclacitinib conjuntamente con productos como endo y ectoparasitarios, antimicrobianos y antiinflamatorios.

Se estudió el impacto de la administración de oclacitinib sobre la vacunación con vacunas a virus vivo modificado, parvovirus canino (CPV), distemper canino (CDV), parainfluenza canina (CPI) y vacunas inactivadas contra la rabia (RV), en cachorros sin vacunación previa de 16 semanas de vida. Se logró una adecuada respuesta serológica (serología) en la vacunación con CDV y CPV cuando se administró oclacitinib en cachorros con una dosis dos veces en el día de 1,8 mg/kg de peso corporal durante 84 días. Sin embargo, los hallazgos del ensayo indicaron una reducción en la respuesta serológica a la vacunación con CPI y RV en cachorros tratados con oclacitinib en comparación con los controles sin tratamiento. La relevancia clínica de estos efectos observados en animales vacunados y que recibieron oclacitinib (en cumplimiento con el régimen de dosis recomendado) es poco clara.

Sobredosis (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos), de ser necesario

Oclacitinib comprimidos se administró en perros Beagle sanos, dos veces en el día durante 6 semanas, seguido por una dosis una vez en el día durante 20 semanas de 0,6 mg/kg, 1,8 mg/kg y 3,0 mg/kg, por un total de 26 semanas. Las observaciones clínicas consideradas como relacionadas con el tratamiento con oclacitinib incluyeron: alopecia (local), papiloma, dermatitis, eritema, abrasiones y costras, quistes interdigitales y edema podal.

Las lesiones por dermatitis fueron en su mayoría secundarias al desarrollo de forunculosis interdigital en uno o más dedos durante el ensayo, con una cantidad y frecuencia mayor observada con dosis también mayores. Se observó linfadenopatía de los nódulos periféricos en todos los grupos, lo que incrementó la frecuencia con dosis mayores, y habitualmente se asoció a forunculosis interdigital.

Se consideró que el papiloma se relacionó con el tratamiento pero no con la dosis.

No existe antídoto específico y en caso de signos de sobredosis, el perro debe recibir tratamiento sintomático.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL DESCARTE O DESECHO DEL PRODUCTO MEDICINAL DE USO VETERINARIO, SI CORRESPONDE

Los medicamentos no deben descartarse en el agua o con los desechos domiciliarios.

Consulte con el médico veterinario cómo debe descartar los medicamentos que ya no se utilicen para ayudar a proteger el medio ambiente.

14. FECHA DE ÚLTIMA APROBACIÓN DEL PROSPECTO

Información detallada sobre el producto disponible en la página de internet de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.emea.europa.eu/>).

15. OTROS DATOS

Los comprimidos de APOQUEL se presentan en envases con blísters con 20 o 100 comprimidos por envase.

Oclacitinib es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK). Puede inhibir la función de una variedad de citoquinas dependientes de la actividad de la enzima JAK. Para oclacitinib, las citoquinas de destino son aquellas pro-inflamatorias o las que cuentan con una función en la respuesta alérgica / prurito. Sin embargo, oclacitinib también puede tener efecto en otras citoquinas (por ejemplo aquellas involucradas en la defensa del huésped o hematopoyesis) con posibles efectos indeseados.

Para mayor información sobre este producto medicinal de uso veterinario, contáctese con su representante local.

Argentina
Zoetis Argentina S.R.L.
TE.: 6090-1800

APOQUEL® (OCLACITINIB) BIBLIOGRAFÍA

DERMATITIS ATÓPICA CANINA – PROCESO DE LA ENFERMEDAD

Aleo M, Rugg C, McCandless E, Sly L, Galvan B, Fleck T, Humphrey W, Coscarelli E, Mahabir S, McCall R, Gonzales A. Dermatophagoides farinae-sensitized beagles are Th2-polarized and have antigen-specific IgE consistent with dogs with atopic dermatitis (abstract). *Vet Dermatol*. 2012 Jul;23(Suppl. 1):57. [[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-3164](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-3164)]

Humphrey W, Fleck T, Aleo M, Coscarelli E, Galvan B, Mullins M, Hummel B, Shelly J, Messamore J, Mahabir S, Gonzales A, McCall R. Development of a model of IL-31 induced pruritus in beagle dogs (abstract). *Vet Dermatol*. 2012 Jul;23(Suppl. 1):35. [[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-3164](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-3164)]

Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc*. 2012 Jul 15;241(2):194-207. [<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.241.2.194>]

Olivry T; International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis; Letter to the Editor. *Vet Dermatol*. 2010 Feb;21(1):123-6. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2009.00776.x/full>]

DERMATITIS ATÓPICA CANINA – ASPECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO ACTUAL

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P; International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010 Jun;21(3):233-48. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x/abstract>]

Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol*. 2010 Feb;21(1):4-22. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2009.00784.x/full>]

3164.2009.00784.x/full]

Olivry T, Mueller RS; International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2003 Jun;14(3):121-46.

[<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-3164.2003.00335.x/full>]

PRURITO

Garibyan L, Rheingold CG, Lerner EA. Understanding the pathophysiology of itch. *Dermatol Ther*. 2013;26:84-91. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12025/full>]

Metz M, Grundmann S, Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol*. 2011 Apr;22(2):121-31. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2010.00945.x/full>]

Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. The effects of treatment on itch in atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2013;26:110-119. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12032/abstract>]

CÉLULAS TH1 / TH2

Hirahara K, Vahedi G, Ghoreschi K, Yang XP, Nakayamada S, O'Shea JJ, Laurence A. Helper T-cell differentiation and plasticity: insights from epigenetics. *Immunology*. 2011 Nov;134(3):235-245.

Jutel M, Akdis CA. T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Apr;11(2):139-145. [<http://www.springerlink.com/content/a2q1445326185316/>]

CITOCINAS

Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011 Aug 10;2(3). pii: 110. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3189506/>]

Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Dec;41(3):245-53. [<http://www.springerlink.com/content/v4336h2056m72414/>]

Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125 (2 Suppl 2):S53-72. [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674909010756>]

Williams CM, Rahman S, Hubeau C, Ma HL. Cytokine pathways in allergic disease. *Toxicol Pathol*. 2012;40(2):205-15. [<http://tpx.sagepub.com/content/40/2/205.short>]

INTERLEUQUINA 3 (IL-31)

Bilsborough J, Leung DYM, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L, Storey H, LeCiel C, Harder B, Gross JA. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):418-25. [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674905025303>]

Cornelissen C, Lüscher-Firzlaff J, Baron JM, Lüscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol*. 2012 Jun-Jul;91(6-7):552-66. [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171933511001336>]

Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, Haugen HS, Maurer M, Harder B, Johnston J, Bort S, Mudri S, Kuijper JL, Bukowski T, Shea P, Dong DL, Dasovich M, Grant FJ, Lockwood L, Levin SD, LeCiel C, Waggle K, Day H, Topouzis S, Kramer J, Kuestner R, Chen Z, Foster D, Parrish-Novak J, Gross JA. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol*. 2004 Jul;5(7): 752-60.

[<http://www.nature.com/ni/journal/v5/n7/abs/ni1084.html>]

Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, Teel JF, Bammert GF, Dunham SA, Fuller TE, McCall RB. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013 Feb;24(1):48-e12.

[<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x/abstract>]

Gonzales A, Humphrey W, Teel J, Fici G, Messamore J, Chio C, Shelly J, Aleo M, Coscarelli E, Fleck T, Galvan B, Curry J, Mann D, Wheeler D, Cosgrove S, Aeed P, Clare P, Bammert G, Dunham S, Mahabir S, Bainbridge G, Fuller T, Martinon O, Greenwood K, McCall R. IL-31: its role in canine pruritus and prevalence in naturally occurring canine atopic dermatitis (abstract). *Vet Dermatol*. 2012 Jul;23(Suppl. 1):6. [<http://onlineli->

[brary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-3164](http://brary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-3164)]

McCandless EE, Messamore J, Rugg C, Fici GJ, Gonzales AJ. Production of IL31 by canine Th2 cells and identification of inflammatory and neuronal target cells (abstract). *Vet Dermatol*. 2012 Jul;23(Suppl. 1):52. [[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-3164](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-3164)]

Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, Werfel T. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis; Letter to the Editor. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):421-3. [[http://www.jacionline.org/issues?issue_key=S0091-6749\(08\)X0009-0](http://www.jacionline.org/issues?issue_key=S0091-6749(08)X0009-0)]

Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):411-7. [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674905023274>]

JAK/STAT

Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science*. 2002 May 31;296(5573):1653-5.

[<http://stke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/sci;296/5573/1653>]

Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem*. 2007 Jul 13;282(28):20059-63.

[<http://www.jbc.org/content/282/28/20059.short>]

Sigal LH. Basic Science for the clinician 41: tails of cytokine receptor activation and control: JAKs, STATs, PIASs, and SOCSs. *J Clin Rheumatol*. 2006 Dec;12(6):315-19. [http://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2006/12000/Basic_Science_for_the_Clinician_41__Tails_of.15.aspx]

APOQUEL® (ocloclitinib)

Aleo MM, Galvan EA, Fleck TJ, Humphrey WR, Coscarelli EM, Mahabir SP, McCall RB, Gonzales A. Effects of oclacitinib and prednisolone on skin test sensitivity. *Vet Dermatol*. 2013 Jun;24(3):297. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12027/abstract>]

Cosgrove S, Wren J, Cleaver D, Martin D, Walsh K, Harfst J, Follis S, King V, Boucher J, Stegemann M. Efficacy and speed of onset of oclacitinib for the control of pruritus

and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013 Jun;24(3):295. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12027/abstract>]

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL, Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24:479-e114. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12047/full>]

Cosgrove S, Wren J, Cleaver D, Walsh K, Follis S, Fleeman M, King V, Tena J, Stegemann M. Efficacy and safety of oclacitinib compared with placebo for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol.* 2013 Jun;24(3):296. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12027/abstract>]

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DA, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena J-KS, Stegemann MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 587–e142 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12088/full>]

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SL, Harfst JA, King VL, Tena JK, Stegemann MR. Selection of an efficacious dosing regimen of oclacitinib (Apoquel®; Zoetis) for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs using visual analog scale and CADESI scores. *Vet Dermatol.* 2013 Aug;24:381. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12058/pdf>]

Cosgrove S, Wren J, King V, Wheeler D, Stegemann M. A multicenter clinical trial to evaluate the efficacy and field safety of oclacitinib (abstract). *Vet Dermatol.* 2012 Jul;23(Suppl. 1):38. [[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-3164](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-3164)]

Cosgrove SB, Wren JA, Martin DD, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SL, Harfst JA, King VL, Boucher JF, Stegemann MR. The effect of flea treatment on the efficacy of oclacitinib (Apoquel®; Zoetis) for the treatment of pruritus associated with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013 Aug;24:381. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12058/pdf>]

Fleck T, Humphrey W, Coscarelli E, Galvan B, Aleo M, Gonzales A, Shelly J, Mahabir S, McCall R. Comparison of the Janus kinase (JAK) inhibitor, oclacitinib, and prednisolone in canine models of pruritus (abstract). *Vet Dermatol.* 2012 Jul;23(Suppl. 1):38. [[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-3164](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-3164)]

Fleck TJ, Humphrey WH, Galvan EA, Aleo MM, Gonzales AJ, Shelly JA, Mahabir SP, Tena JK, Huczek DL, Greenwood KG, McCall RB. Comparison of the onset and antipruritic activity of the JAK inhibitor oclacitinib to prednisolone and dexamethasone in and interleukin-31 canine model of pruritus. *Vet Dermatol.* 2013 Jun;24(3):297.

[<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12027/abstract>]

Fleck T, Aleo M, Galvan B, Coscarelli E, Mahabir S, Hummel B, Mullins M, McCall B. Oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) reduces itch in a novel IL-31 induced pruritus model in the cat. (Poster) AAVPT, 2013.

Gonzales AJ, Bowman J, Fici G, Zhang M, Mann DW. Oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) is a novel Janus kinase inhibitor that has activity against canine proallergic and pro-inflammatory cytokines. *Vet Dermatol.* 2013 Aug;24:384-385. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12058/pdf>]

Wheeler DW, Civil J, Payne-Johnson M, Stegemann MR, Cosgrove SB. Oclacitinib for the treatment of pruritus and lesions associated with canine flea-allergic dermatitis (abstract). *Vet Dermatol.* 2012 Jul;23(Suppl. 1):38. [[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-3164](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-3164)]

MISCELLÁNEAS

Kovacs MS, McKiernan S, Potter DM, Chilappagari S. An epidemiological study of interdigital cysts in a research Beagle colony. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2005 Jul;44(4):17-21. [<http://www.ingentaconnect.com/content/aalas/jalas/2005/00000044/00000004/art00004>]

REFERENCIAS TÉCNICAS DE LA MONOGRAFÍA

1. Zoetis Inc., data on file, 2012.
2. Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and neurophysiology of pruritus, *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30:64-70.
3. Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc.* 2012 Jul 15;241(2):194-207.
4. Metz M, Grundmann S, Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol.* 2011 Apr;22(2):121-31.
5. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, Teel JF, Bammert GF, Dunham SA, Fuller TE, McCall RB. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013 Feb;24(1):48-e12.
6. Murphy K. *Janeway's Immunobiology.* 8th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2012.
7. Sigal LH. Basic science for the clinician 41: tails of cytokine receptor activation and control: JAKs, STATs, PIASs, and SOCSs. *J Clin Rheumatol.* 2006 Dec;12(6):315-19.
8. Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAKSTAT. *Science.* 2002 May 31;296(5573):1653-5.
9. Boothe, Dawn Merton. *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics.* WB Saunders. Philadelphia 2001. P326-228.
10. APOQUEL® (oclacitinib) U.S. Package Insert. Zoetis Inc., 2013.
11. APOQUEL® (oclacitinib) E.U. Summary of Product Characteristics. Zoetis Inc., 2013.
12. APOQUEL® (oclacitinib) New Zealand Package Insert. Zoetis Inc., 2013.
13. Zoetis Study 6962R-14-10-025, data on file.
14. Gonzales AJ. Oclacitinib (Apoquel; Zoetis) is a novel Janus kinase inhibitor that has activity against canine pro-allergic and proinflammatory cytokines. *Vet Dermatol.* 2013;24: 377-397.
15. Data on file. APOQUEL® (oclacitinib). Zoetis.
16. Gonzales AJ. In vitro effects of PF-03394197 on kinase activity and cytokine function. Zoetis Study 7960Z-60-11-B95. 24 January 2012.
17. Bowman JW. PF-03394197 IC50 values from beagles or a mixed breed dog colony determined by a canine whole blood T-cell in vitro proliferation (inhibition) assay. Zoetis Study 7960W-60-08-779. 28 March 2008.
18. Zoetis Study 1462N-60-10-A29, data on file.
19. Hummel BD. Pharmacokinetics of PF-03394197-11 in the dog after IV, oral fasted or oral fed administration at 0.5 mg/kg: a 3-treatment, 3-period crossover study. Zoetis Study 7562W-60-07-690. 17 December 2007.
20. Mullins M. Metabolic drug-drug interactions of PF-03394197 and PF-04321856

with canine cytochrome P450 enzymes. Zoetis Study 7560W-60-07-717. 19 January 2012.

21. Gonzales AJ. Determination of anti-pruritic efficacy of two compounds following a one-time oral administration in dogs exhibiting pruritus associated with flea allergic dermatitis. Zoetis Study 7061W-60-08843. 17 January 2012.

22. Fleck T, Humphrey W, Coscarelli E, Galvan B, Aleo M, Gonzales A, Shelly J, Mahabir S, McCall R. Comparison of the Janus kinase (JAK) inhibitor, oclacitinib, and prednisolone in canine models of pruritus (abstract). *Vet Dermatol.* 2012 Jul;23(Suppl.-1):38.

23. Zoetis Study 7D62W-62-10-A27, data on file.

24. Zoetis Study 77D51R-60-11-B64, data on file.

25. Fleck T, et al. Comparison of the onset and anti-pruritic activity of the JAK inhibitor oclacitinib to prednisolone and dexamethasone in an IL-31 canine model of pruritus. NAVDF 2013.

26. Zoetis Study A160R-US-12-057, data on file.

27. Fuller BL, Greenwood K. Minimal efficacious dose of JAK3 immune suppressive compound PF-3394197 in flea allergic dogs (FAD). Zoetis Study 7061W-60-06-577. 13 March 2012.

28. Zoetis Study 7D61W-60-11-B23, data on file.

29. Aleo MM, Galvan EA, Fleck TJ, Humphrey WR, Coscarelli EM, Mahabir SP, McCall RB, Gonzales A. Effects of oclacitinib and prednisolone on skin test sensitivity. *Vet Dermatol.* 2013 Jun;24(3):297.

30. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL, Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24:479-e114.

31. Zoetis Study A161R-AU-12-096, data on file.

32. Cosgrove SB, Stegemann M, Cleaver D, King VL, Wren JA. Dose confirmation: field safety and efficacy of oclacitinib (PF-03394197) compared to placebo for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs and dose confirmation: replacement therapy for dogs removed from field safety and efficacy of oclacitinib (PF-03394197) compared to placebo for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs protocol. Zoetis Studies 1962C-60-10-A16 and 1962C-60-10-A17. 18 April 2012.

33. Zoetis Study 1962R-60-11-A75, data on file.

34. Rybníček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet Dermatol.* 2009;20:115-122.

35. Data on file. APOQUEL® First to Know Global. 2013. Zoetis.

