

CYTOPOINT® MONOGRAFÍA TÉCNICA

CYTOPOINT®

TERAPIA BIOLÓGICA INYECTABLE PARA LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA

PRESENTACIÓN DE CYTOPOINT®

Avances científicos para el tratamiento de la dermatitis atópica canina

La DERMATITIS ATÓPICA (DA) es una afección de la piel crónica y de por vida que causa un impacto significativo y negativo sobre la calidad de vida del perro y de su familia.

El prurito... el olor... el rascado... y la alopecia causan estragos: hacen que todos se sientan abatidos y molestos.

Aun cuando la DA es correctamente diagnosticada y tratada, los dueños de los animales de compañía y los veterinarios a menudo se esfuerzan para manejar estos pacientes. La frustración se acentúa porque es necesario un manejo crónico, tratar las exacerbaciones intermitentes y adaptar el régimen terapéutico multimodal de acuerdo a las necesidades o re-equilibrarlo periódicamente con el fin de lograr un manejo eficaz y seguro de estos perros en el largo plazo.

CYTOPOINT®, la primera terapia de anticuerpos monoclonales (mAb) para perros con dermatitis atópica, ofrece ahora una herramienta única para el manejo de los perros que presentan esta dermatopatía muy frecuente. CYTOPOINT® contribuye a brindar:

ALIVIO DURADERO - SIN NECESIDAD DE ADMINISTRAR COMPRIMIDOS DIARIAMENTE

CYTOPOINT® es un medicamento inyectable administrado por el veterinario que ayuda a brindar un alivio rápido y sostenido de los signos clínicos asociados con la DA canina: prurito, rascado y el subsiguiente ciclo de daño de la piel. CYTOPOINT® comienza a actuar en el lapso de 1 día y alivia de manera eficaz el prurito durante 4 a 8 semanas después de la administración de una única inyección.¹





INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE PARA APOQUEL®

No usar APOQUEL en perros de menos de 12 meses de edad o en perros con infecciones graves. APOQUEL puede aumentar la probabilidad de desarrollar infecciones graves y puede hacer que empeoren las infestaciones dérmicas parasitarias existentes o las neoplasias pre-existentes. APOQUEL no fue evaluado en perros que reciben algunos medicamentos, tal como algunos de uso frecuente para tratar afecciones dérmicas, como corticoesteroides y ciclosporinas. No usar en perras reproductoras, preñadas o en lactancia. Los efectos colaterales más comunes son vómitos y diarrea. APOQUEL ha sido usado de manera segura con muchos medicamentos comunes como parasiticidas, antibióticos y vacunas.

Consultar la Información de prescripción completa en la página 66.

TERAPIA DIRIGIDA QUE NEUTRALIZA LA INTERLEUQUINA-31, UNA CITOQUINA CLAVE QUE INTERVIENE EN EL ESTÍMULO DEL PRURITO EN EL PERRO



CYTOPOINT® representa un enfoque terapéutico novedoso para la DA canina: es una terapia biológica. CYTOPOINT® es un mAb caninizado, no es un fármaco tradicional. CYTOPOINT® actúa de manera similar al sistema inmunitario y bloquea la interleuquina-31 (IL-31), una citoquina clave responsable de la señal de prurito en el perro.

La terapia biológica puede tener claras ventajas comparada con el enfoque farmacéutico tradicional. El tratamiento con un mAb imita los procesos celulares naturales del organismo; los complejos de anticuerpos son desdoblados lentamente en el tiempo al igual que otras proteínas corporales, a través de la degradación. Por consiguiente, el efecto terapéutico de un mAb puede ser duradero. A diferencia de la farmacoterapia tradicional, el metabolismo no depende de la función renal o hepática del paciente. Esto hace que la terapia con anticuerpos sea considerada como tratamiento en el perro independientemente de la edad y de las comorbilidades: perros en los que la farmacoterapia podría no ser apropiada.

ENFOQUE TERAPÉUTICO NOVEDOSO BASADO EN LA CIENCIA Y EN LA COMPRENSIÓN DE LA PATOBIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD



CYTOPOINT® fue desarrollado por los científicos de Zoetis que trabajan para comprender cabalmente por qué los perros alérgicos y atópicos tienen prurito. Identificaron el rol clave que desempeña la IL-31 en la atopía canina cuando realizaban investigaciones básicas del ciclo del prurito² durante el desarrollo de APOQUEL® (comprimido de oclacitinib). Estos investigadores sabían que la terapia biológica, en general, podría tener claras ventajas sobre un enfoque más tradicional, farmacéutico. Y comenzaron a preguntarse: ¿podría un anticuerpo monoclonal, que imita la respuesta inmunitaria natural del cuerpo para bloquear a este mediador único y específico de la cascada bioquímica del prurito, ofrecer un medio seguro, específicamente dirigido y eficaz para ayudar a brindar un alivio rápido y duradero de los signos de la DA canina? ¿Un enfoque no farmacéutico para detener el prurito podría evitar los efectos secundarios de los corticoesteroides y también ser desdoblado de manera natural en lugar de ser metabolizado como un fármaco?

Los estudios presentados y revisados en esta monografía demuestran que la respuesta a la pregunta es un rotundo **SÍ**.

INDICE

PRESENTACIÓN DE CYTOPOINT®	1
<i>Avances científicos para el tratamiento de la dermatitis atópica canina</i>	
ASPECTOS DESTACADOS DE CYTOPOINT®	6
EL POR QUÉ Y EL CÓMO DE LA TERAPIA CON ANTICUERPOS	11
<i>Aprovechar la respuesta inmunitaria natural para desarrollar nuevos tratamientos</i>	
LA DERMATITIS ATÓPICA ES UN DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN	19
CITOQUINAS: DENOMINADORES COMUNES DE LA VÍA DEL PRURITO	23
<i>¿Por qué el blanco es IL-31?</i>	
FARMACOLOGÍA DE CYTOPOINT®	29
<i>Primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de perros con DA</i>	
EFICACIA CLÍNICA DE CYTOPOINT® EN PERROS ATÓPICOS	35
SEGURIDAD DE CYTOPOINT®	45
<i>Estudios de laboratorio</i>	

ESTUDIOS REALIZADOS PARA RESPONDER A LAS PREGUNTAS DE LOS MÉDICOS	49
LA DIFERENCIA CYTOPOINT®	52
BREVE RESEÑA DE CYTOPOINT® PARA LOS MÉDICOS QUE LO RECETAN	54
FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO – EE. UU.	56
PRESENTACIONES Y ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN	58
APÉNDICE 1	59
<i>Medicamentos concomitantes administrados por lo menos una vez en los Días 0-42 durante el estudio de Zoetis C961R-US-13-051</i>	
REFERENCIAS	63

ASPECTOS DESTACADOS DE CYTOPOINT®

CYTOPOINT® (también conocido en algunas regiones del mundo como lokivetmab; y previamente disponible en los EE. UU. como Inmunoterapia para la Dermatitis atópica canina) está indicado para contribuir a reducir los signos clínicos de la dermatitis atópica en perros de cualquier edad y peso. Se presenta como una solución lista para usar, envasada en viales de un solo uso que contienen 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg.

CYTOPOINT®: ANTICUERPO MONOCLONAL DIRIGIDO CONTRA LA IL-31 CANINA, UNA CITOQUINA CLAVE EN EL ESTÍMULO DEL PRURITO

- Enfoque novedoso, no tradicional y no farmacéutico para la DA canina
- Primera terapia biológica con acción demostrada para reducir los signos clínicos de la DA en el perro
- Actúa sobre la IL-31, una citoquina clave en la vía bioquímica que causa que el perro se rasque. Este bloqueo muy específico minimiza el potencial de efectos no buscados

RÁPIDO ALIVIO DEL PRURITO DESPUÉS DE UNA ÚNICA INYECCIÓN

- Se ha demostrado el inicio de eficacia en el lapso de 1 día en modelos de laboratorio de prurito inducido³
- En un ensayo clínico¹, el puntaje medio de prurito medido en una Escala Analógica Visual (EVA) por el dueño del perro disminuyó a leve hacia el Día 2 post-tratamiento, y se mantuvo en ese rango durante un mínimo de un mes. Siete semanas post-tratamiento, los puntajes medios de EVA comenzaron a regresar al nivel pre-tratamiento de prurito moderado a severo

LA ADMINISTRACIÓN MENSUAL CONTRIBUYE A BRINDAR ALIVIO DURADERO

- Una única inyección típicamente dura un mínimo de 30 días
- Las inyecciones pueden repetirse cada 4 a 8 semanas, según sea necesario en cada paciente individual
- En un estudio de perros de dueños particulares con enfermedad natural¹, más del 80% de los perros que recibieron CYTOPOINT® tuvo una reducción satisfactoria del prurito (definida como reducción de ≥ 20 mm en el puntaje EVA a partir del nivel inicial) hacia los 3 días post-tratamiento
- CYTOPOINT® permanece en circulación durante varias semanas^{4,5,6}



AYUDA A MEJORAR LAS LESIONES DÉRMICAS ASOCIADAS CON LA DA

- A partir de una semana post-tratamiento con CYTOPOINT®, los perros con DA natural comenzaron a evidenciar una mejoría en el puntaje del índice CADESI-03 (índice de extensión y severidad de la dermatitis atópica canina-03) según la evaluación del veterinario¹
- Se observó una mejoría significativa ($P < 0,0001$) en el puntaje de condición dérmica (CADESI-03) hacia una semana post-tratamiento con CYTOPOINT® comparado con placebo¹



ALIVIO DE LOS SIGNOS CLÍNICOS DE LA DA EN PERROS SIN LOS EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS AL USO DE CORTICOESTEROIDES Y SIN IMPACTO NEGATIVO SOBRE OTROS SISTEMAS ORGÁNICOS

- Los perros tratados con CYTOPOINT® no presentan los efectos colaterales que pueden asociarse con el uso de corticoesteroides como polidipsia, poliuria y polifagia⁷
- CYTOPOINT® no tiene los efectos multi-sistémicos conocidos de muchos corticoesteroides en hígado, páncreas, riñones, piel, metabolismo de grasas o función inmunitaria/susceptibilidad a infecciones⁸

APROPIADO PARA USAR EN PERROS CON DA, INDEPENDIENTEMENTE DE LA EDAD, DE LAS COMORBILIDADES O DE LOS MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

- Al igual que los anticuerpos naturales, CYTOPOINT® es eliminado a través de las vías normales de degradación de proteínas. A diferencia de los fármacos tradicionales, el desdoblamiento de los complejos de anticuerpos no depende de la función hepática o renal del paciente



SE HA USADO DE MANERA SEGURA EN ENSAYOS DE CAMPO CON OTROS MEDICAMENTOS Y TERAPIAS BIOLÓGICAS DE USO FRECUENTE

- La eliminación del mAb no se ve afectada por terapias concomitantes que son eliminadas a través de hígado o riñón
- No se observaron efectos sobre la función inmunitaria normal en los ensayos de seguridad de laboratorio^{8,9}
- CYTOPOINT® ha sido usado concomitantemente con muchos medicamentos de uso frecuente como parasiticidas, antibióticos, antifúngicos, corticoesteroides, antihistamínicos, vacunas, inmunoterapia alérgeno- específica (ASIT), oclacitinib y ciclosporina¹⁰

LAS VISITAS REGULARES A LA CLÍNICA PARA LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA REFUEZAN LA COLABORACIÓN DE LOS DUEÑOS DE PERROS CON DA

- La administración repetida en la clínica brinda la oportunidad al veterinario de re-evaluar al paciente, evaluar la respuesta al tratamiento, tratar las exacerbaciones periódicas y realizar ajustes según sea necesario en cada paciente



EL POR QUÉ Y EL CÓMO DE LA TERAPIA CON ANTICUERPOS

Aprovechar la respuesta inmunitaria natural para desarrollar nuevos tratamientos

CONCEPTOS BÁSICOS DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA: TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA

El sistema inmunitario está compuesto de inmunidad innata e inmunidad adaptativa, que actúan en conjunto para proteger contra los patógenos invasores.

Por ejemplo, en la FIGURA 1¹¹, un antígeno de ácaro del polvo es presentado por la célula de Langerhans (LC) a una célula T-helper y se une al receptor de la célula T. **La célula T es activada y produce citoquinas como IL-4 y IL-13.** Hay interacción entre las células B y T y el antígeno, y estas citoquinas estimulan a que la célula B se active, sufra un cambio de clase y se diferencie en células plasmáticas que producen IgE específica de antígeno. Las células plasmáticas son “Megafábricas de anticuerpos” que producen 10.000 anticuerpos por segundo. Las células B activadas también se diferencian en células B de memoria que pueden responder rápidamente ante una re-exposición al alérgeno para producir IgE alérgeno específica.

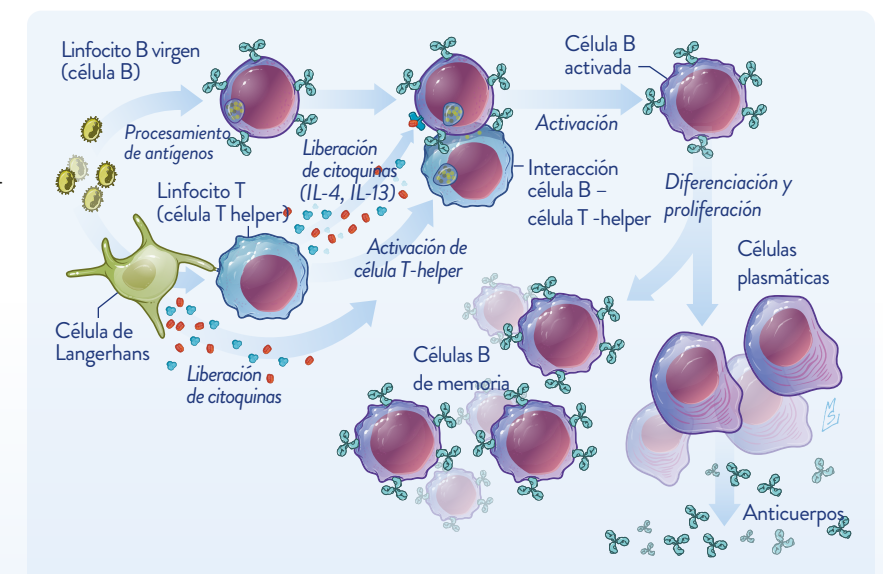


FIGURA 1 | Diagrama que muestra cómo las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo pueden actuar en conjunto para producir anticuerpos.

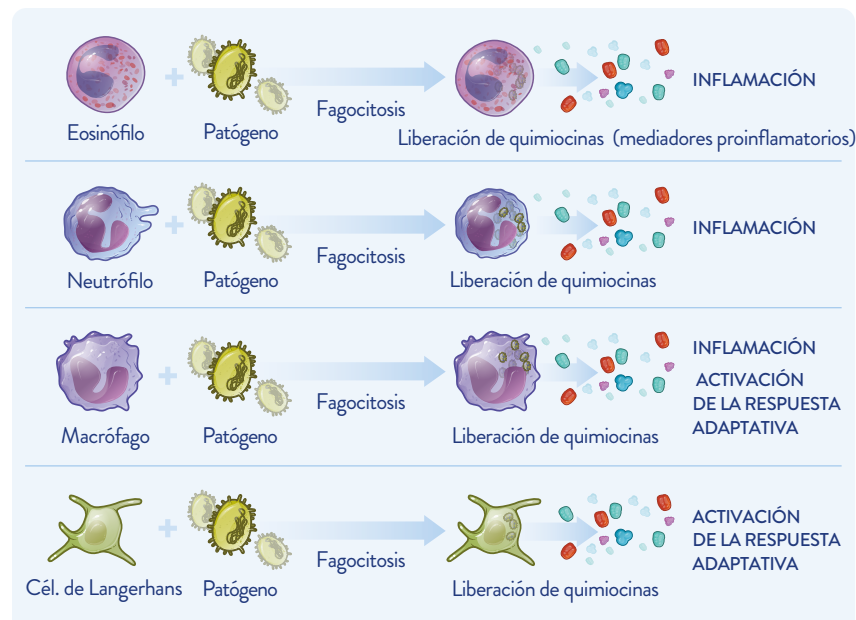


FIGURA 2 | Células del sistema inmunitario innato.

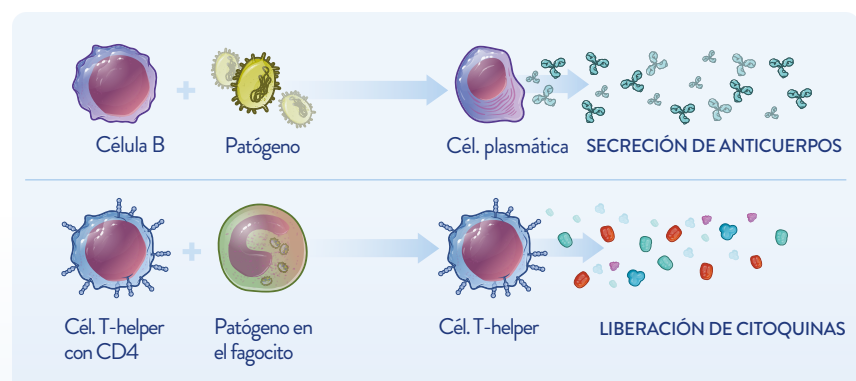


FIGURA 3 | Células del sistema inmunitario adaptativo.

En la respuesta inmunitaria innata (FIGURA 2), las células mieloides responden rápidamente ante un desafío extraño con una respuesta no específica que genera inflamación.¹¹

En cambio, en respuesta a una infección natural, la inmunidad adaptativa (o inmunidad mediada por células) produce una respuesta más lenta y altamente especializada por parte del sistema inmunitario (FIGURA 3).¹¹ Este tipo de respuesta a cargo de células linfocíticas busca lograr inmunidad de por vida, un tipo de memoria inmunológica a la que se puede recurrir si ocurre una re-infección con el mismo patógeno en el futuro.

ESTRUCTURA DE ANTICUERPOS – DISEÑADOS EXCLUSIVAMENTE PARA CREAR LA DINÁMICA DE LLAVE-CERRADURA DE LA RESPUESTA INMUNE

Los anticuerpos son proteínas con forma de Y que son producidos naturalmente por los linfocitos B (células plasmáticas). Los anticuerpos circulan en sangre y en otros líquidos tisulares, y continuamente monitorean para identificar, ligar y neutralizar sustancias extrañas.

Los anticuerpos son producidos para ser **estructuralmente específicos** para la única proteína antigénica que neutralizan, con sitios de unión a antígenos exclusivos de ese antígeno. Este encastre es tan específico que, de hecho, se lo llama “llave-cerradura” (FIGURA 4). Al combatir la infección, los anticuerpos (Ac) circulantes se fijan al antígeno (Ag) patógeno como lo hace una proteína de superficie sobre una bacteria o virus. El complejo anticuerpo-antígeno (Ac-Ag) que se crea cuando uno o más anticuerpos se fijan a la proteína extraña (FIGURA 5), hace que la proteína blanco sea estructuralmente incapaz de cumplir el rol antigénico: el antígeno queda desactivado o “neutralizado”. Finalmente, el complejo Ac-Ag es desdoblado a través de las rutas normales de catabolismo proteico y es eliminado del organismo sin causar daño.

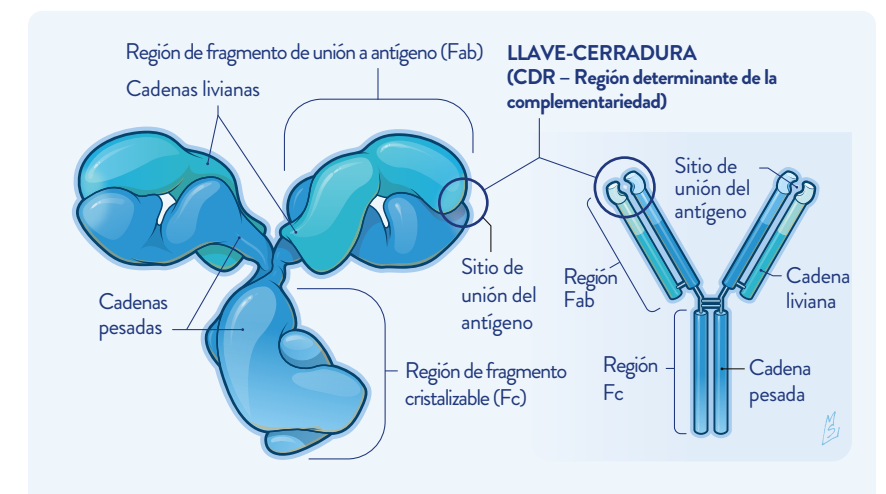


FIGURA 4 | Estructura de anticuerpos.

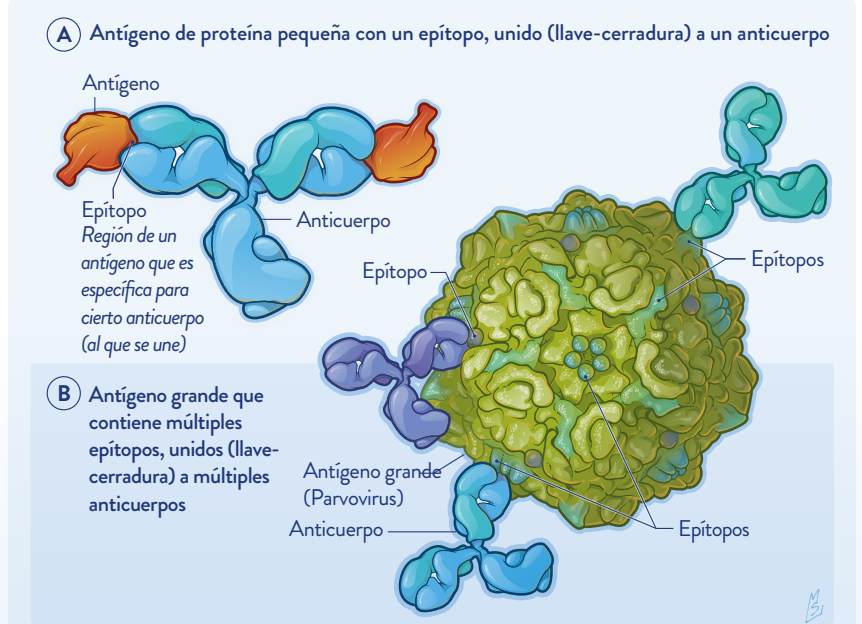


FIGURA 5 | Los antígenos pueden contener múltiples epítopos diferentes.

TERAPIA CON ANTICUERPOS: UNA NUEVA FRONTERA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

En el siglo XX, los científicos advirtieron que la naturaleza específica y muy dirigida de la respuesta inmunitaria normal del organismo se podría aplicar al desarrollo de un nuevo tipo de enfoque terapéutico. Los anticuerpos dirigidos a proteínas específicas de un determinado proceso patológico podrían ser producidos

fuera del paciente, luego podrían inyectarse al paciente para suplementar su inmunidad natural o, incluso de un modo más visionario, se podrían usar para alterar el proceso patológico al neutralizar la proteína que desempeña un rol central en la patogenia de las enfermedades crónicas (FIGURA 6).

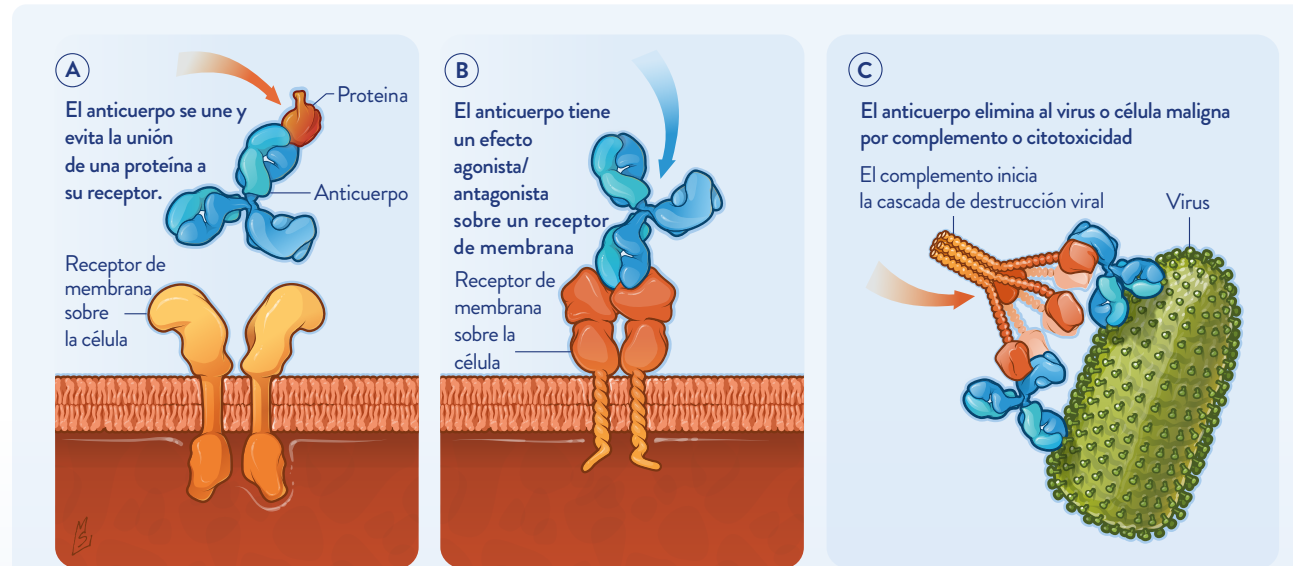


FIGURA 6 | Los anticuerpos naturales y los mAb terapéuticos ejercen la actividad biológica a través de distintos mecanismos.

- En su forma más simple, esto se demuestra en la manera en que los médicos trataron a los pacientes con enfermedad aguda por el virus de Ebola cuando regresaron a los Estados Unidos. Con el uso de suero rico en anticuerpos de pacientes que estuvieron expuestos al Ebola y se recuperaron, los médicos les inyectaron a los enfermos anticuerpos ya formados contra el agente patológico específico.
- En una aplicación levemente más sofisticada, se pueden crear

anticuerpos contra un antígeno de una célula neoplásica específica. Cuando son inyectados en el paciente con cáncer, estos anticuerpos se unen a la célula neoplásica. El complejo Ac-Ag hace que sea más fácil para el sistema inmunitario del paciente identificar, dirigir y por último eliminar la célula neoplásica. Un ejemplo de esto en medicina humana es el uso de Rituxan® (rituximab)* en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B.

- Un ejemplo de enfoque innovador se demuestra por los científicos que advirtieron que si lograban identificar una proteína

específica clave de un determinado proceso patológico, como la citoquina IL-31 en la DA canina, podrían producir anticuerpos contra esa proteína, inyectarlos al paciente, y al neutralizarla podrían minimizar las manifestaciones clínicas, disminuyendo el impacto de la enfermedad.

Se han desarrollado varios mAb para tratar afecciones crónicas, como asma alérgica (Xolair®, Genentech/Novartis), artritis reumatoide (Humira®, AbbVie, Inc.), enfermedad de Crohn (Exemptia™, Cadila Healthcare Ltd), y psoriasis (Taltz®, Lilly).**

* Rituxan® es una marca registrada de Biogen.
** Xolair® es una marca registrada de Genentech USA, Inc. y Novartis Pharmaceuticals Corporation; Humira® es una marca registrada de AbbVie Inc.; Exemptia™ es una marca registrada de Cadila Healthcare Ltd; y Taltz® es una marca registrada de Eli Lilly and Company.

LA TERAPIA CON ANTICUERPOS EXPANDE LAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS MÁS ALLÁ DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA

Hoy existen dos tipos de terapias: la terapia con anticuerpos (también llamada terapia biológica) y la terapia tradicional farmacéutica (con drogas) que usa moléculas pequeñas (TABLA 1).^{12,13} Al agregar la terapia con anticuerpos no farmacológica al arsenal terapéutico, se expande el blanco de los fármacos más allá de los que pueden ser alcanzados por pequeñas moléculas. Las terapias con anticuerpos también tienden a requerir una administración menos frecuente debido a su prolongada semivida ($T_{1/2}$) y se pueden producir en gran cantidad en un laboratorio y se las puede congelar para uso futuro. Tal vez la diferencia más importante entre los dos tipos de terapias radique en cómo son eliminadas por el organismo: los anticuerpos monoclonales sufren el mismo proceso biológico de envejecimiento, degradación y eliminación

TABLA 1 | Fármacos tradicionales comparados con la terapia con anticuerpos

PARÁMETROS	FÁRMACOS TRADICIONALES	TERAPIA CON ANTICUERPOS
Definición	• Químicos orgánicos de bajo PM, químicos sintéticos o vegetales	• Anticuerpos policlonales o monoclonales
Tamaño	• Moléculas pequeñas (p. ej. aspirina)	• Macromoléculas proteicas de gran PM
Vía / Frecuencia	• Mayormente comprimidos orales • A menudo administración diaria	• Inyectable (SC) • Mensual o frecuencia menor
M.D.A. y Especificidad	• Interacción droga-receptor – tamaño, forma	• Imita la interacción natural • Especificidad extrema
Blancos	• Blancos intracelulares (p. ej., pared celular bacteriana, enzimas JAK)	• Blancos extracelulares y blancos 'propios' (p. ej., citoquinas, receptores)
Metabolismo, Eliminación	• Metabolismo y eliminación hepáticos y renales	• Catabolismo proteico; mínima eliminación hepática y renal

M.D.A., mecanismo de acción; PM, peso molecular; SC, subcutáneo.

que los anticuerpos naturales y otras proteínas endógenas. No son metabolizados por enzimas en hígado o riñón (como citocromo P450)

MÁS DEL 90% DE LOS AMINOÁCIDOS DE CYTOPOINT® son idénticos a los que se encuentran en los anticuerpos caninos naturales, por lo que se minimiza el riesgo de desarrollo de inmunogenicidad en los perros tratados.¹⁴

al igual que la farmacoterapia típica; y no tienen metabolitos tóxicos. Esta característica expande potencialmente su uso en los pacientes en que los fármacos tradicionales podrían ocasionar mayor riesgo, como pacientes con comorbilidades o pacientes que reciben terapias concomitantes. Además, el exceso de anticuerpos

LA ESPECIACIÓN DE LOS ANTICUERPOS MINIMIZA EL POTENCIAL DE INMUNOGENICIDAD

La especiación es el proceso por medio del cual los anticuerpos terapéuticos originalmente derivados de una especie pueden hacerse menos inmunogénicos en la especie destino de tratamiento. En el caso de CYTOPOINT®, el anticuerpo ha sido ‘caninizado’: las secuencias proteicas obtenidas de un ratón fueron insertadas en un anticuerpo canino natural. Como resultado, es menos

en circulación no causa eventos adversos: el organismo necesita anticuerpos con efecto a largo plazo para poder combatir la enfermedad. Una vez que el blanco se satura, el exceso de mAb no tiene efectos fisiológicos en ninguna otra parte del cuerpo.

probable que el sistema inmunitario del paciente canino reconozca las proteínas de CYTOPOINT® como extrañas. Si una terapia con anticuerpos no es especiada, es más probable que el sistema inmunitario del paciente desencadene la producción de anticuerpos anti-droga (AAD) lo que puede reducir la eficacia terapéutica. Más del 90% de los aminoácidos de CYTOPOINT® son idénticos a los

anticuerpos naturales caninos, lo que minimiza el riesgo de desarrollo de inmunogenicidad en los perros tratados.¹⁴

Considerados en conjunto, en 3 estudios de laboratorio y 2 estudios de campo que midieron formación de AAD, el 1,2% de los perros (4/321) tratados con CYTOPOINT® desarrolló AAD.^{1,8,9,10,15} Otros factores que refuerzan el perfil de seguridad de CYTOPOINT® son su especificidad o alta afinidad de unión a IL-31 sin reacciones cruzadas conocidas, y su pureza.

Los avances en técnicas de bioingeniería llevaron a una disminución de la inmunogenicidad. La FIGURA 7 muestra un anticuerpo quimérico en el que solo las regiones variables de unión a antígeno del anticuerpo, señaladas en verde, son de origen murino (25%),

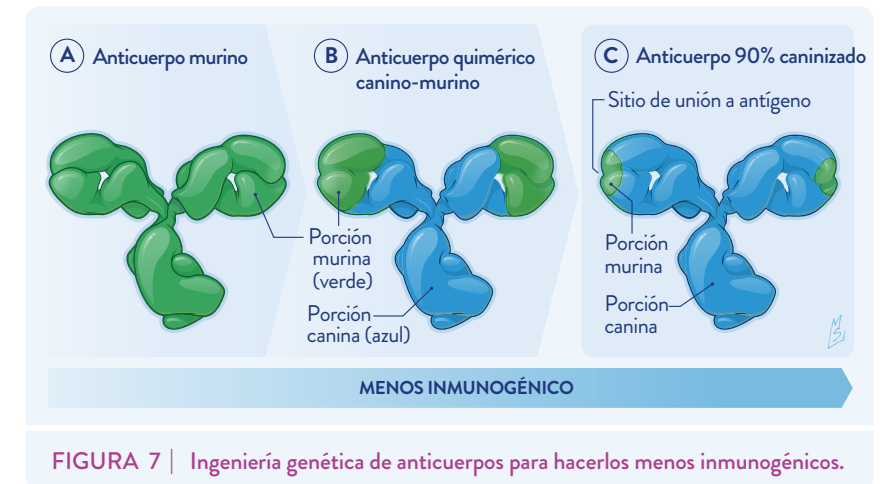


FIGURA 7 | Ingeniería genética de anticuerpos para hacerlos menos inmunogénicos.

mientras que el resto, señaladas en azul, es de origen canino (75%). En la imagen de la derecha (FIGURA 7, C) se muestra un anticuerpo ‘caninizado’ donde solo los bucles de unión a antígeno CDR son murinos (10%, en verde) y el resto es canino (90%, en azul).

Créditos de imágenes de línea de tiempo (i-d): fotomicrografía de virus de viruela, lesiones de viruela, niños siendo inoculados con virus de viruela bovina, Louis Pasteur, fotomicrografía de cólera, Dr. Kitasato inmunizando a un caballo: National Library of Medicine (NLM), History of Medicine; fotomicrografía de difteria: Centers for Disease Control; Estructura de anticuerpos: Link Studio, LLC, RCSB Protein Data Bank; Cuaderno de laboratorio de Michael Hiedelberger, Linus Pauling: NLM, History of Medicine; técnica de hibridomas: Link Studio; unión anticuerpo - antígeno: Zoetis, Inc.; estructura de proteína secundaria de anticuerpos: Link Studio, RCSB Protein Data Bank; Anticuerpo canino: Zoetis, Inc.

NUESTRA COMPRENSIÓN de cómo imitar la respuesta natural de anticuerpos y aplicarla terapéuticamente evolucionó lentamente al comienzo. Pero se aceleró rápidamente en los últimos 50 años, por lo que se han usado numerosas terapias con mAb para tratar afecciones crónicas en humanos. Ahora, la primera terapia con mAb se encuentra disponible para los perros con DA: CYTOPOINT®.

Década de 1000

DESCUBRIMIENTO DE UNA INFECCIÓN PROTECTORA

China

Material (costras secas) obtenido de pacientes infectados con viruela (variola) y colocado en otra persona para crear una infección leve, pero protectora: llamada variolización.

Década de 1760

SE OBSERVÓ QUE LA VIRUELA BOVINA PROTEGÍA CONTRA LA VIRUELA

Edward Jenner

Observó que los tamberos no contraían viruela, porque ya habían sido infectados con el virus de la viruela bovina. Jenner inoculó pus de una ampolla de viruela bovina en un niño. Cuando el niño se infectó con viruela, no se enfermó.

1879

PRIMERA VACUNA CREADA EN LABORATORIO

Louis Pasteur

Louis Pasteur hizo una serie de descubrimientos importantes en el campo de la vacunación y de la pasteurización. Produjo la primera vacuna desarrollada en laboratorio: la vacuna contra cólera aviar en 1879.

1890

PRIMER USO DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD

Shibasaburo Kitasato
Emil von Behring

Kitasato y von Behring demostraron que podían curar la difteria en cerdos al inyectarles sangre de un animal inmunizado.

Década de 1920

PROTEÍNAS IDENTIFICADAS COMO ELEMENTOS CONSTITUTIVOS DE LOS ANTICUERPOS

Michael Hiedelberger
Oswald Avery

Demostraron que los anticuerpos están compuestos de proteínas.

Década de 1940

SE DEMOSTRÓ LA ESPECIFICIDAD EXQUISITA DE LOS ANTICUERPOS: SE CONFIRMÓ EL MECANISMO DE LLAVE-CERRADURA

Linus Pauling

Confirma la teoría del mecanismo de llave-cerradura de Paul Ehrlich de la década de 1890. Comprobó que la unión era dependiente de la forma y no, de la composición química.

1975

PRIMERA VEZ QUE SE DESARROLLARON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LABORATORIO

César Milstein
Georges J. Köhler

La técnica emplea líneas celulares híbridas, que crecen en cultivo, para producir anticuerpos monoclonales de especificidad única (para un antígeno específico).

Milstein y Köhler recibieron conjuntamente el Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1984 por desarrollar las técnicas de hibridomas de producción de anticuerpos con especificidad única.

Década de 1990

MEJORA DE LOS ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS

La ingeniería de anticuerpos lleva a modificaciones moleculares para reforzar el potencial terapéutico de los anticuerpos (semivida más prolongada, unión más firme, menor riesgo de inmunogenicidad)

Década de 2000

PROGRESAN LAS TERAPIAS CON ANTICUERPOS EN HUMANOS

Nuevas tecnologías usadas para descubrir anticuerpos para terapia en humanos. Anticuerpos producidos para neutralizar proteínas que causan enfermedades en múltiples áreas terapéuticas.

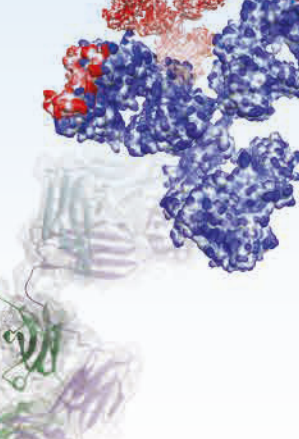
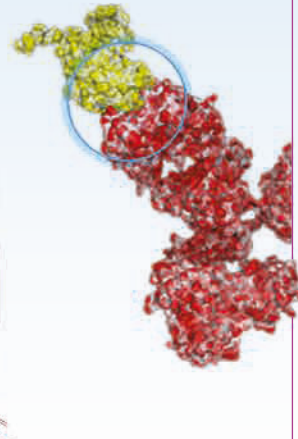
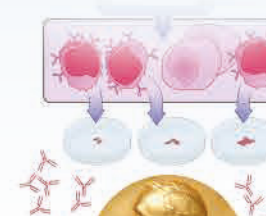
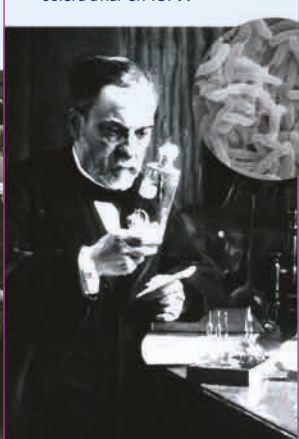
Ejemplos de nuevos medicamentos

Xolair® (omalizumab) – desarrollado para el control del asma moderada y severa.
Humira® (adalimumab) – desarrollado para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Década de 2010

LAS TERAPIAS CON ANTICUERPOS ESTÁN SIENDO DESARROLLADAS PARA MEDICINA VETERINARIA

Se hace ingeniería de anticuerpos caninos para diferentes aplicaciones terapéuticas en enfermedades caninas.



LA DERMATITIS ATÓPICA ES UN DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN

La DERMATITIS ATÓPICA CANINA (DAC) es una enfermedad multifacética cuyo signo distintivo es el prurito. La dermatitis atópica es un diagnóstico de exclusión. Siempre que un perro prurítico es llevado a la consulta veterinaria, es importante hacer un estudio diagnóstico completo: descartar causas parasitarias de prurito como sarna y pulgas; luego descartar posibles causas infecciosas como piodermia estafilocócica o infecciones por *Malassezia*; y por último, si el perro continúa con prurito, descartar otras afecciones que pueden causar rascado como alergias alimentarias y ambientales.

El prurito es el motivo de consulta más frecuente para que los dueños lleven al perro alérgico a la veterinaria. Controlar el prurito (incluso mientras se realiza el trabajo diagnóstico) es importante por muchas razones. El rascado que resulta del prurito puede causar inflamación de la piel y escoriaciones, lo que puede dañar aun más la



Image credit: Michele Rosenbaum, VMD

barrera dérmica, predisponer a la infección y desencadenar un ciclo incesante de signos clínicos que le ocasiona frustración tanto al dueño como al veterinario.

Por último, los regímenes terapéuticos para la DAC suelen ser multimodales con el fin de abordar los múltiples aspectos de la patología

de la enfermedad que contribuyen al síndrome clínico: champús y otros productos tópicos para las anomalías de la barrera epidérmica; dietas de eliminación u otros medios de manejar la exposición ambiental a alérgenos potenciales; terapias antimicrobianas para controlar la

infección o colonización concomitantes con patógenos como *Staphylococcus pseudintermedius* o *Malassezia*; y ASIT para el control de la respuesta inmunitaria a los estímulos alérgicos y para controlar el prurito.

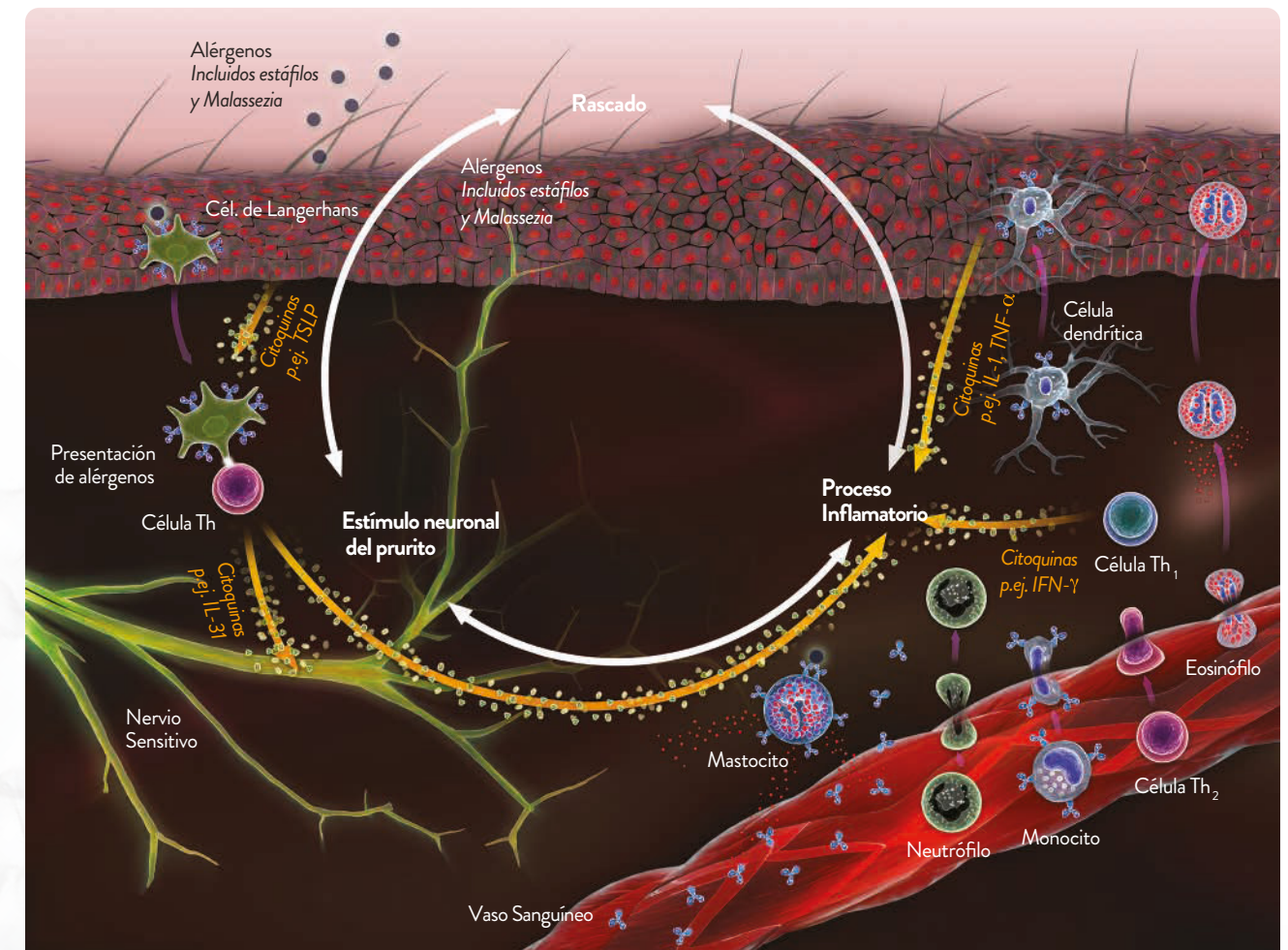


FIGURA 8 | Ciclo de la evolución del prurito en la dermatitis atópica canina.²

La imagen de la FIGURA 8 grafica el ciclo de prurito e inflamación que ocurre en los perros con dermatopatía alérgica o atópica.

- Ante la re-exposición al mismo alérgeno, la CL epidérmica con IgE alérgeno-específica (ASIgE) unida a superficie celular se une eficazmente al alérgeno y migra hacia la dermis
- Una vez allí, las CL+ASiGE 'presentan' el alérgeno a los linfocitos T-helper y continúan polarizándolos hacia el fenotipo Th2
- Las citoquinas adicionales de Th2, como IL-31, se pueden liberar y activan las neuronas sensitivas para inducir prurito

- Los alérgenos también pueden hacer un enlace cruzado con la ASiGE unida a la superficie celular de los mastocitos dérmicos y estimulan la liberación de mediadores inflamatorios pre-formados como histamina, serotonina y sustancia P junto con citoquinas, como el factor quimiotáctico de eosinófilos
- La lesión de la piel debida al rascado, que causa la liberación de toxinas microbianas de los estafilococos y Malassezia o de alérgenos ambientales, activa a los queratinocitos y a otras células inmunitarias innatas para que liberen citoquinas proinflamatorias (p. ej., IL-12) y quimiocinas que pueden polarizar a las células T-helper hacia un fenotipo Th1, lo que genera la producción de citoquinas como interferón-γ (IFN-γ)

- A su vez, el IFN-γ promueve la activación celular de monocitos/ macrófagos
- Los queratinocitos, monocitos y mastocitos activados producen citoquinas pro-inflamatorias adicionales, como factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), lo que aumenta la expresión de selectina P y selectina E en las células endoteliales, por lo que se reclutan más leucocitos de la sangre
- Se engrosa la epidermis, así como el estrato córneo, y empeora la función de barrera, lo que permite una mayor penetración de alérgenos, y así el ciclo se perpetúa

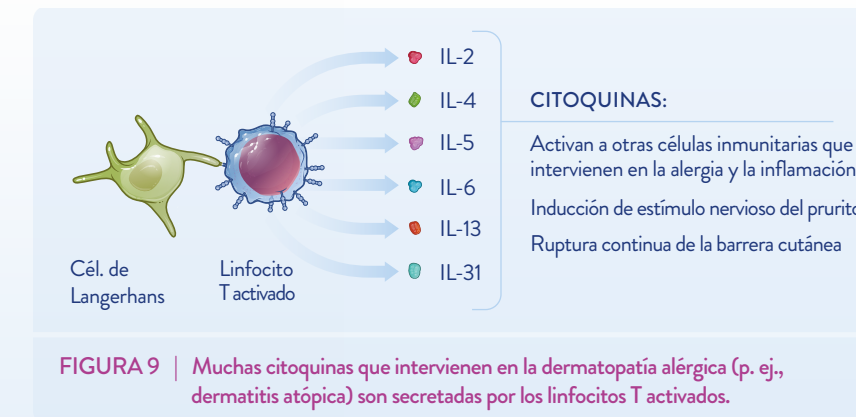


CITOQUINAS: DENOMINADORES COMUNES DE LA VÍA DEL PRURITO

¿Por qué el blanco es IL-31?

INDEPENDIEMENTE de las causas subyacentes y desencadenantes, las citoquinas son uno de los denominadores comunes de las dermatopatías alérgicas y atópicas. En el perro, múltiples mediadores de citoquinas secretados por linfocitos T intervienen en la dermatopatía alérgica, como por ejemplo IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 y IL-31 (FIGURA 9).

El mayor conjunto de datos vincula a la IL-31 con la cascada bioquímica que ocasiona la señal de prurito asociada con dermatopatías pruríticas como la DA en humanos y animales.



En los laboratorios de Zoetis, los científicos desarrollaron un modelo que demuestra el efecto prurítico directo de la IL-31 en el perro.^{16,17} Los perros a los que se les inyectó IL-31

por vía EV o intradérmica, presentaron significativamente más comportamientos pruríticos que los perros a los que se les administró placebo (FIGURAS 10 y 11).

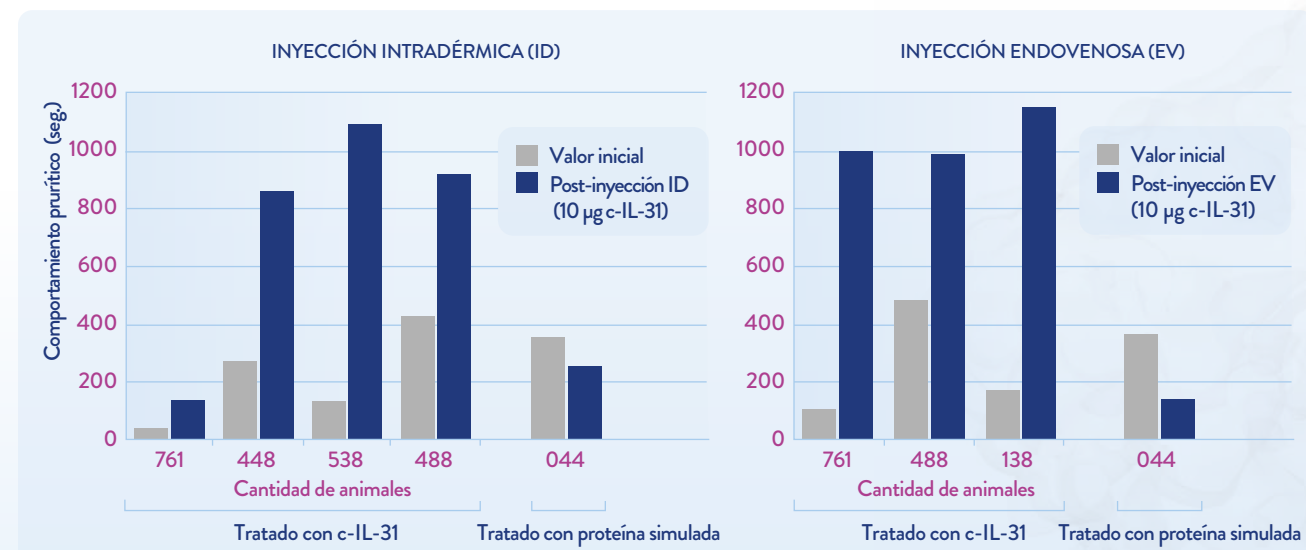
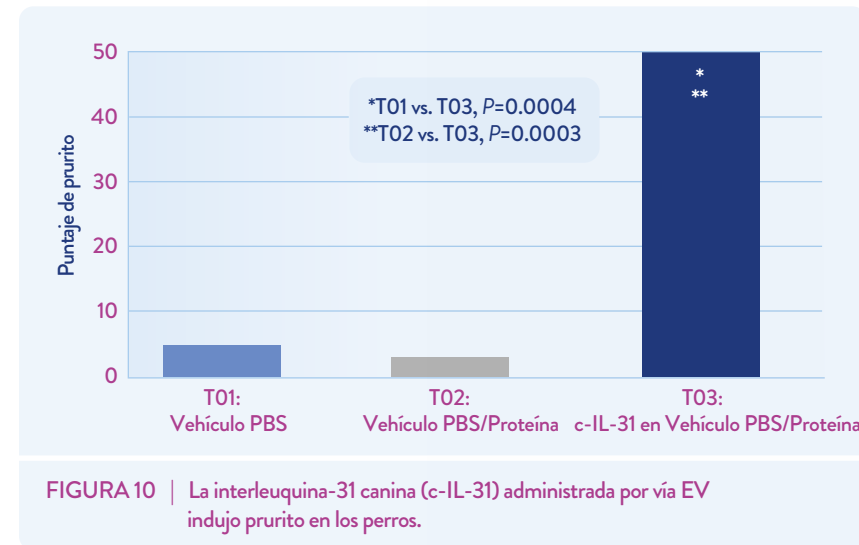


FIGURA 11 | Efecto de la administración de interleuquina-31 canina (c-IL-31) a través de diferentes vías sobre el comportamiento prurítico en el perro.

¿POR QUÉ NOS ENFOCAMOS EN LA IL-31?

- Entre las citoquinas involucradas en la DA canina, la IL-31 tiene el rol mejor documentado y se ha demostrado de manera definitiva que estimula el prurito en el perro
 - Se demostró que la IL-31 tiene un efecto directo y prurítico en el perro en estudios de laboratorio (FIGURAS 10 y 11)^{16,17}; y este efecto es bloqueado con el tratamiento con CYTOPOINT®⁴
- La IL-31 es una citoquina de paso posterior (downstream) en la cascada bioquímica que genera prurito y estimula al perro a comenzar a rascarse
 - El bloqueo de los mediadores que están en pasos más posteriores de la cascada permite que haya terapias más dirigidas con menor potencial de efectos no deseados
- Un mAb anti-IL-31 como CYTOPOINT® neutraliza la citoquina IL-31 antes de que se una a su receptor sobre la superficie celular (FIGURA 18, PÁG. 30). Como resultado, no se dispara la señal de citoquinas intracelulares. En cambio, oclacitinib, una molécula pequeña, se une a enzimas intracelulares Janus quinasas (JAK) después de que la IL-31 se une a su receptor de superficie celular
- Si bien la IL-31 se encuentra en otras partes del cuerpo, no se observaron efectos inespecíficos cuando la IL-31 es bloqueada en los perros que reciben CYTOPOINT® en múltiplos de la dosis de etiqueta⁸ (ver estudios de seguridad, pág. 45)
 - Se demostró que más del 50% de los perros con DA natural tienen niveles séricos detectables de IL-31 circulante¹⁶
 - El bloqueo de la IL-31 con CYTOPOINT® disminuye el prurito en los perros con DA natural¹
 - El bloqueo de IL-31 sucede cuando el perro es tratado con APOQUEL® (comprimido de oclacitinib), una terapia exitosa para tratar el prurito y las lesiones dérmicas en el perro con DA natural^{18,19}

La IL-31 CUMPLE UN ROL IMPORTANTE en la inducción del prurito en el perro con dermatopatía alérgica, con efectos sobre los queratinocitos y las células inflamatorias que contribuyen a la fisiopatología de la DA canina (FIGURA 12).²

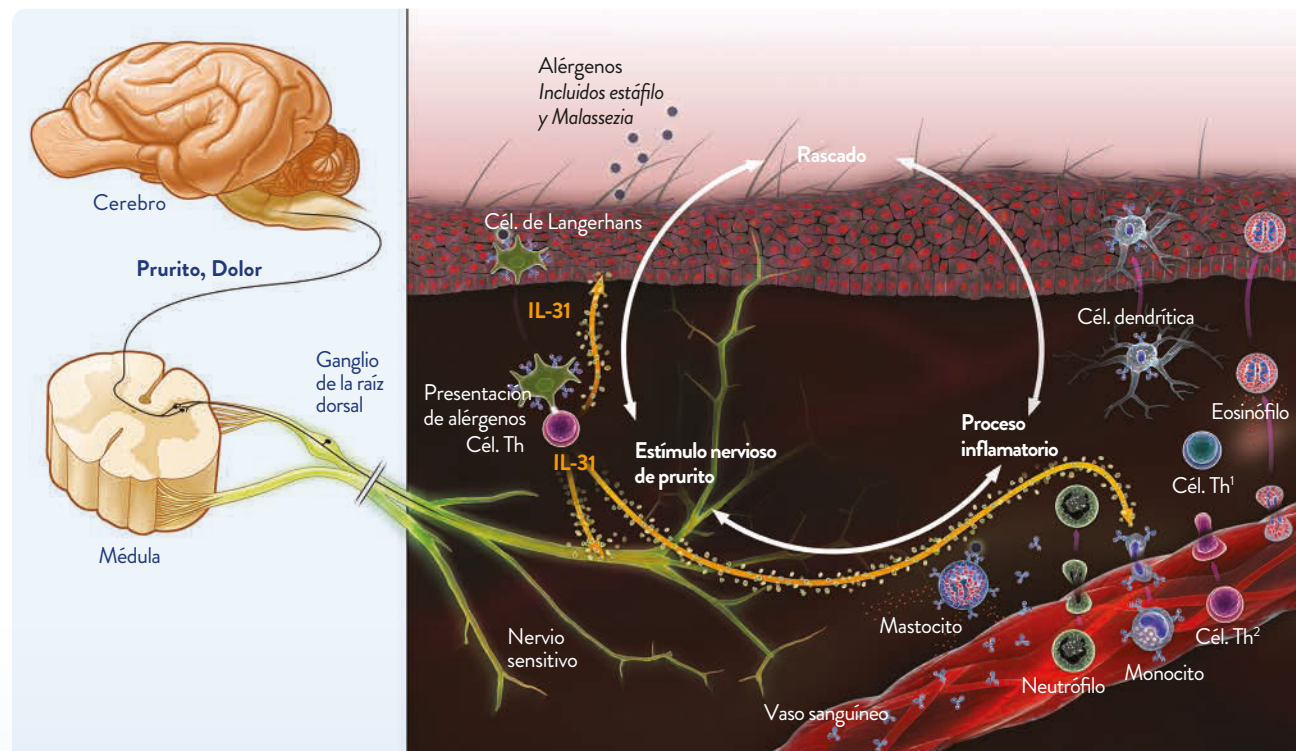


FIGURA 12 | La IL-31 es un mediador clave en el estímulo del prurito.

En un experimento in vitro, los científicos de Zoetis también demostraron que los receptores de IL-31 están expresados en los tejidos blanco del perro: 3 líneas celulares caninas relevantes [monocitos (DH82), células dérmicas (CPEK) y nervios periféricos (DRG)] así como receptores teñidos en tejidos de nervios periféricos (FIGURAS 13 y 14).

En estudios de laboratorio con perros de raza Beagle, se demostró que las terapias como oclacitinib inhiben el prurito inducido por IL-31 (FIGURAS 15 y 16).^{18,19}

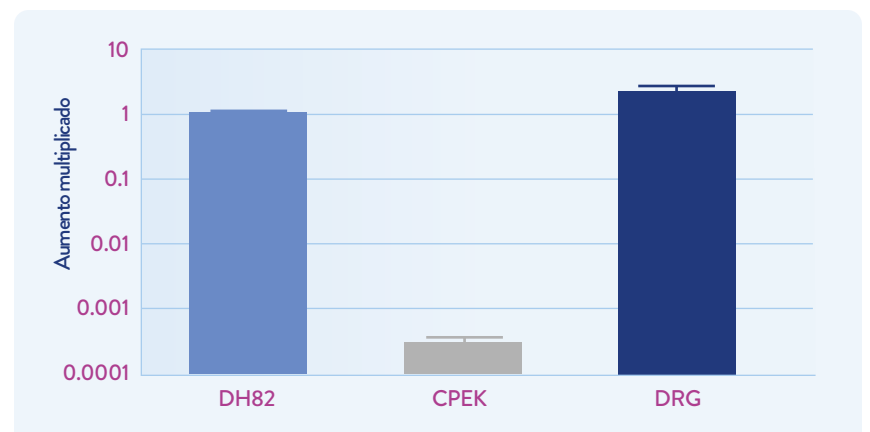


FIGURA 13 | Aumento multiplicado de la expresión de receptores de c-IL-31 evaluado por Q-RT-PCR. Expresión relativa de c-IL-31Rα mRNA en células progenitoras de queratinocitos (CPEK) tratadas con IFN-γ (24 horas) y RNA aislado de tejido de ganglio de la raíz dorsal (DRG) comparado con DH82 no tratados donde n=3.²⁰

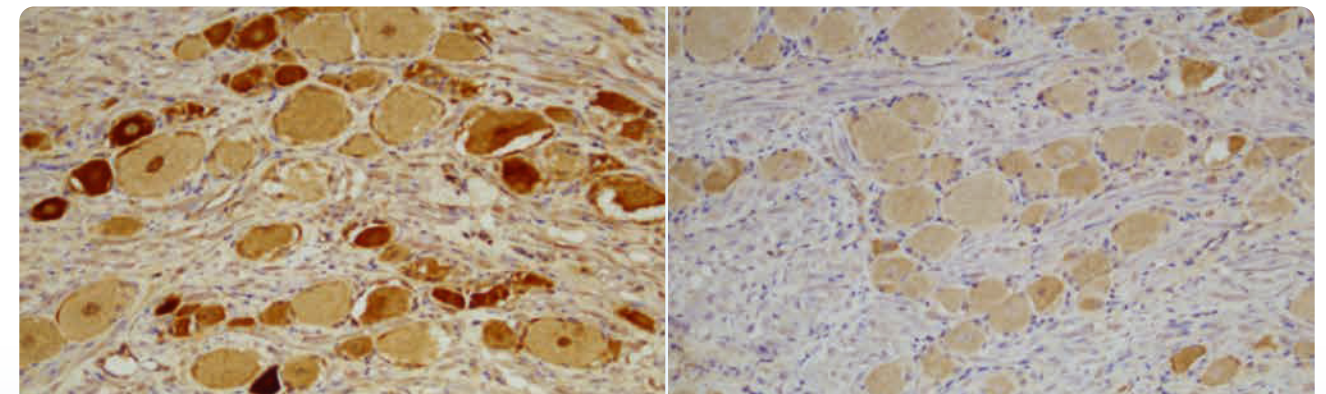


FIGURA 14 | Células de ganglio de la raíz dorsal (DRG) que muestran tinción A positiva de receptores de IL-31 en cuerpos neuronales y axones (izquierda) comparado con tejido de control (derecha). El aumento es 20x en ambos paneles.²¹

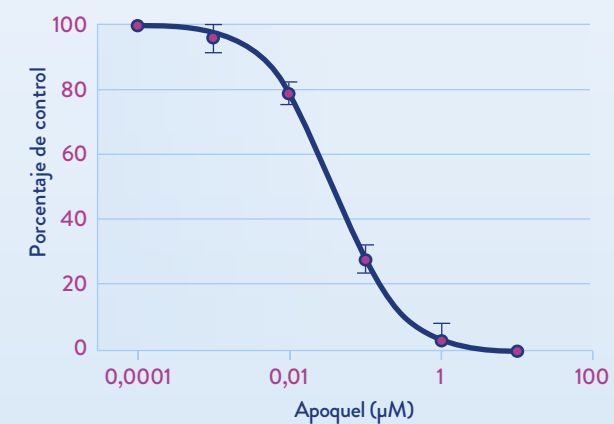


FIGURA 15 | Oclacitinib inhibe la función y producción de IL-31 en las células.

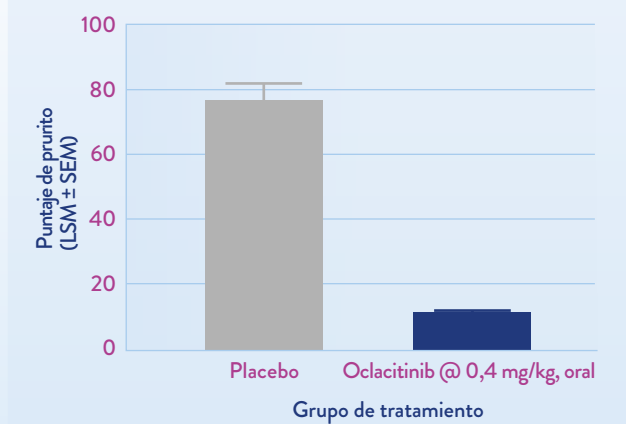


FIGURA 16 | Oclacitinib inhibe de manera potente el prurito inducido por IL-31 en el perro.

HECHOS CLAVE

- **CYTOPOINT® es una terapia biológica:** no es un tratamiento con una droga tradicional o con una molécula pequeña
- **Ejerce su efecto terapéutico al unirse²² y neutralizar la c-IL-31 soluble y ayudando a inhibir el prurito (y las lesiones dérmicas resultantes)**
- **CYTOPOINT® permanece en circulación durante varias semanas,^{4,5,6} lo que permite un intervalo de administración de al menos un mes¹⁵ y elimina la necesidad de la toma diaria de comprimidos**
- **La eliminación se produce por las vías normales de degradación de proteínas, no es metabolizado por las enzimas hepáticas y renales como las típicas moléculas pequeñas. Los perros con función hepática o renal alterada son candidatos potenciales para la terapia**
- **No se forman metabolitos tóxicos como resultado de la degradación de CYTOPOINT®**
- **Es muy bajo el potencial de interacciones medicamentosas**
- **Una vez que el blanco se satura, el exceso de mAb no ejerce efectos fisiológicos en otras partes del cuerpo**
- **La duración del bloqueo de la IL-31 canina por parte del anticuerpo monoclonal anti-IL-31 (molécula utilizada en estudios de laboratorio, posteriormente CYTOPOINT®) es dosis-dependiente^{15,23}**

FARMACOLOGÍA DE CYTOPOINT®

Primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de perros con DA

CYTOPOINT® es un mAb caninizado, anti-interleuquina-31 canina (anti-c-IL-31) autorizado para ayudar a reducir los signos clínicos de la DA en perros de cualquier edad y peso.

FARMACOLOGÍA DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

La farmacología de los anticuerpos monoclonales difiere de las moléculas pequeñas tradicionales. Respecto de CYTOPOINT® cabe destacar:

- **Absorción:** Las moléculas grandes como CYTOPOINT® son transportadas desde el sitio de inyección subcutánea hacia la sangre principalmente a través del sistema linfático.
- **El nivel en sangre persiste durante semanas:** Una única inyección de una dosis terapéutica de CYTOPOINT® tiene el potencial de disminuir el prurito durante un mes o más en el perro. La $T_{1/2}$ de CYTOPOINT® se refuerza por el mismo proceso de reciclado que extiende la $T_{1/2}$ de los anticuerpos naturales

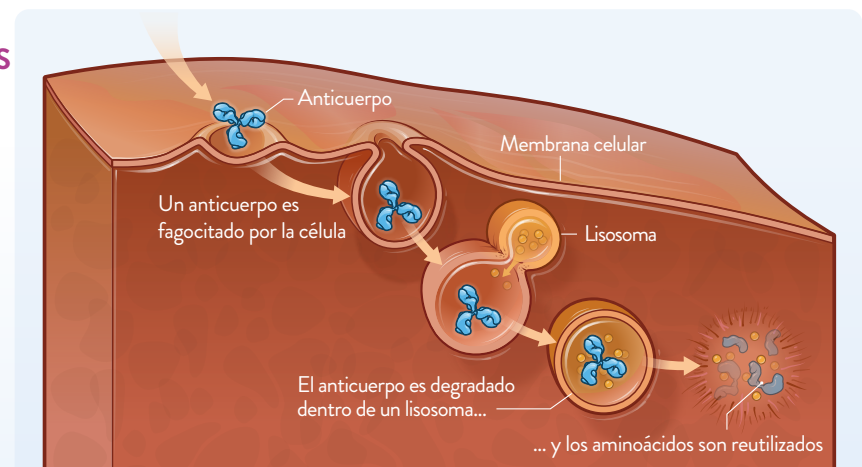


FIGURA 17 | Vía de degradación y eliminación de anticuerpos. Los anticuerpos pueden ser desdoblados por muchos tipos celulares. Dentro de las células, los anticuerpos son degradados en aminoácidos que son reutilizados por el organismo.

- CYTOPOINT® se incorpora como una pequeña porción del conjunto de anticuerpos endógenos:** La cantidad administrada de CYTOPOINT® es inferior al 1% del total de inmunoglobulinas séricas circulantes, por lo tanto, no afectará la concentración ni la función de los anticuerpos endógenos²⁴
- La eliminación se produce a través del catabolismo normal de proteínas:** CYTOPOINT® es degradado por el mismo proceso intracelular

que desdobra naturalmente a las proteínas en péptidos y aminoácidos (FIGURA 17). Estos aminoácidos pueden ser incorporados en nuevas proteínas o usados para obtener energía. A diferencia de los fármacos clásicos (moléculas pequeñas), la eliminación es menos dependiente de la función hepática y renal normal; las interacciones medicamentosas son improbables; y no hay riesgo de producir metabolitos tóxicos

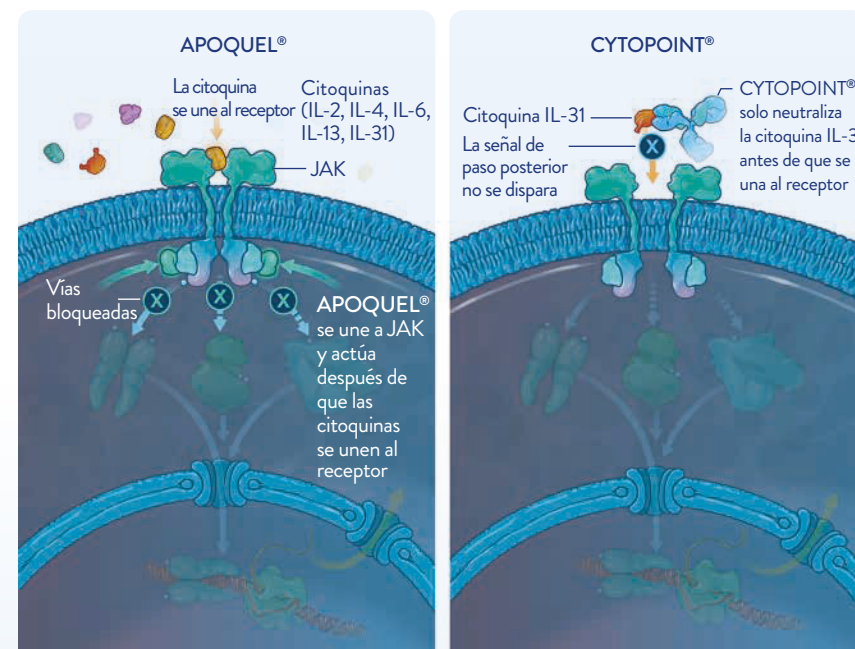


FIGURA 18 | Mecanismo de acción de APOQUEL® comparado con CYTOPOINT®.

CÓMO ACTÚA CYTOPOINT®: NIVEL MOLECULAR

APOQUEL® inhibe la actividad intracelular de las enzimas JAK 1 (y JAK 3) y así bloquea todas las vías que son disparadas por las citoquinas pruritogénicas y proinflamatorias (FIGURA 18).

CYTOPOINT® no difunde dentro de la célula para fijar, como lo hace APOQUEL®, sino que se ligará a la citoquina para que no se una al receptor. CYTOPOINT® neutraliza a la IL-31 en la circulación antes de que se una a los receptores de superficie celular y bloquea las señales de paso posterior (FIGURA 18).

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS CON CYTOPOINT®

Se realizaron varias investigaciones de laboratorio con una molécula candidata de anticuerpo monoclonal anti-IL-31 que demostraron que:

1 La inhibición de IL-31 aumenta con dosis crecientes

En un ensayo celular, los científicos de Zoetis demostraron que con concentraciones crecientes de CYTOPOINT® aumentó la inhibición de la formación de pSTAT3 mediada por c-IL-31 (FIGURA 19).²³

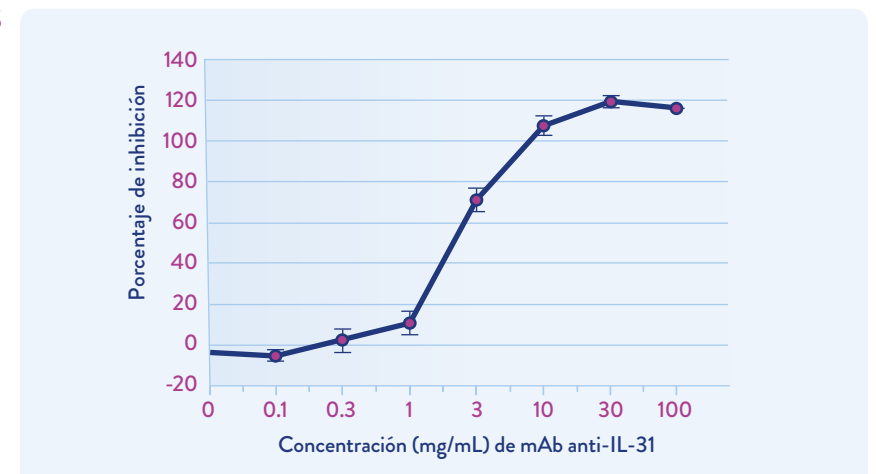


FIGURA 19 | El aumento de la dosis disminuye la formación de pSTAT3 mediada por IL-31 en monocitos DH82 caninos.

2 El anticuerpo monoclonal anti-IL-31 se unirá de manera continua y firme a la c-IL-31 in vitro, lo que predice que el efecto neutralizante del prurito podría durar varias semanas (FIGURA 20)²³

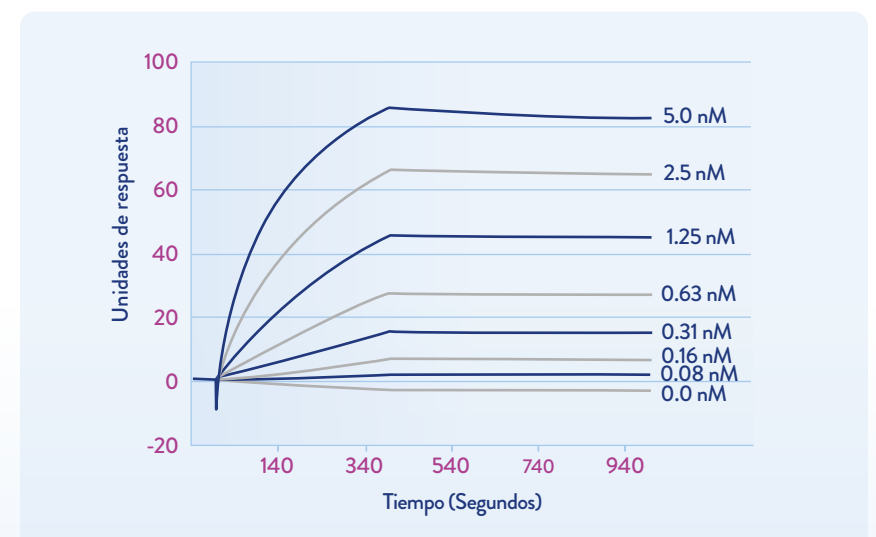


FIGURA 20 | El mAb anti-IL-31 (ZTS-00103289) se une de manera continua y firme a IL-31.

ESTUDIO PRE-CLÍNICO DE MODELO DE LABORATORIO CON CYTOPOINT®

Antes de iniciar los estudios pivotaes en perros con enfermedad natural, los científicos de Zoetis realizaron una serie de estudios con un modelo de laboratorio de prurito inducido por

IL-31 para comprender la relación entre la dosis de CYTOPOINT® administrada, la farmacocinética/niveles de droga libre plasmáticos y la duración del efecto farmacológico.

Un estudio pre-clínico exploró la duración de eficacia con una gama de dosis que incluyó 0 mg/kg y 2,0 mg/kg.¹⁵ En esta investigación, todas las dosis estudiadas brindaron un inicio rápido del efecto anti-prurítico de magnitud y duración variables. En este estudio, la dosis de 2 mg/kg estudiada produjo alivio del prurito inducido por IL-31 durante al menos un mes (FIGURA 21).

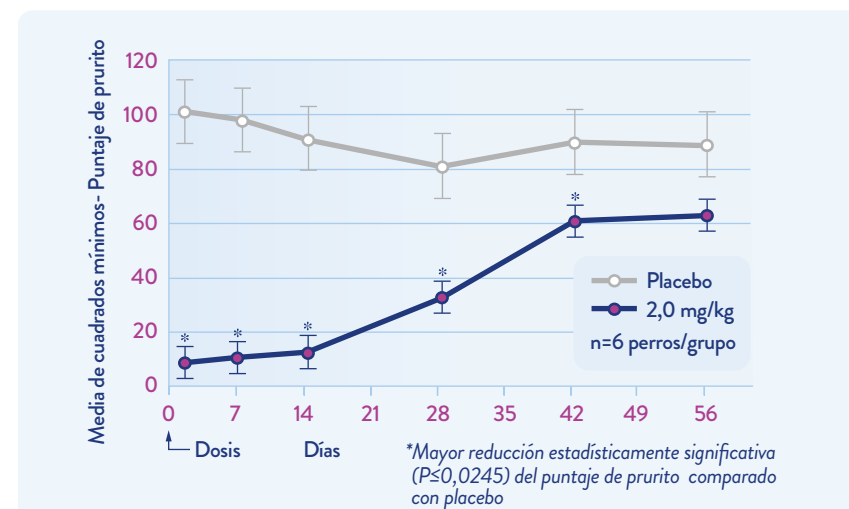


FIGURA 21 | Media de puntajes de prurito de grupos de tratamiento.

Los perros de raza Beagle fueron distribuidos de manera aleatoria en grupos (n=6 por grupo) y fueron tratados una sola vez con 0 mg/kg o 2,0 mg/kg por vía subcutánea en el Día 0. El prurito se indujo en los Días 1, 7, 14, 28, 42 y 56 con un desafío de bolo EV de 1,75 µg/kg IL-31. Se midió un único parámetro de eficacia (prurito) con un puntaje categórico sí/no calificado en intervalos de 1 minuto durante 30 minutos, y se calculó un puntaje de prurito (máximo 30).

EFICACIA CLÍNICA DE CYTOPOINT® EN PERROS ATÓPICOS

HECHOS CLAVE

La eficacia de CYTOPOINT® se demostró en ensayos clínicos de campo que reclutaron 535 perros con enfermedad natural que asistieron a consulta veterinaria en los Estados Unidos.^{1,6,10,25} En conjunto, estos estudios demostraron que:

- CYTOPOINT® tiene un rápido inicio de eficacia: se observa una disminución significativa ($P \leq 0,0230$) del prurito en el lapso de 24 horas
- CYTOPOINT® mantiene una sólida eficacia por lo menos durante un mes después de la aplicación de una dosis única de 0,9 mg/lb (2 mg/kg)
- La eficacia de CYTOPOINT® continúa cuando se administran inyecciones repetidas cada 4 a 8 semanas, según necesidad, en cada paciente individual

- CYTOPOINT® puede repetirse de manera segura cada 4 a 8 semanas, según necesidad, para ayudar a controlar los signos de DA
- CYTOPOINT® ha sido usado de manera segura en condiciones de campo en perros:
 - A partir de los 6 meses de edad en adelante
 - Que son tratados de manera concomitante con muchos medicamentos comúnmente recetados
- CYTOPOINT® ayuda a reducir los signos clínicos de DA sin los efectos secundarios que se asocian comúnmente con los corticosteroides
- Los eventos adversos observados con CYTOPOINT® tuvieron un tipo y frecuencia de presentación similares al placebo en los estudios con control negativo

LA DA CANINA NATURAL presenta una compleja constelación de manifestaciones clínicas. **Cada paciente con dermatitis atópica tiene una presentación levemente diferente, basada en la combinación y gravedad de los signos, así como factores individuales de exacerbación.** Cada paciente vive en un entorno levemente diferente con su consecuente exposición a alérgenos. Un perro puede tener una enfermedad alérgica severa en Houston, pero no en Denver, o viceversa. Por lo tanto, un agente terapéutico no tendrá exactamente el mismo efecto clínico en todos los pacientes. **Para que le resulte útil al veterinario clínico, el abordaje terapéutico debe ser eficaz ante una variedad de presentaciones y diferentes niveles de gravedad de la enfermedad.** Cuando se diseñan los programas de estudios clínicos para el registro de productos, esta variación debe ser tenida en cuenta respecto de: los parámetros elegidos para evaluar el producto, los criterios de inclusión y exclusión para los ensayos, y muchos otros elementos.

Múltiples investigaciones clínicas con enmascaramiento, multicéntricas y controladas con placebo se realizaron con CYTOPOINT® en pacientes veterinarios durante el proceso de registro de CYTOPOINT® a nivel global. Se utilizó un diseño similar en todos los estudios. Para ser elegibles para el reclutamiento, era necesario que los perros: tuvieran antecedentes documentados de DA no estacional^{126,27,28} en muchos casos durante por lo menos un año*; fueran llevados a consulta veterinaria con prurito leve a moderado según la evaluación del

dueño con una EVA de 0 a 10; y tuvieran un puntaje de CADESI mínimo de entre 25 y 30 según la evaluación del veterinario; y que, a excepción de la afección dermatológica, estuvieran sanos. Una vez cumplidos estos criterios, no hubo restricciones de edad, raza o sexo. Se exigió que los perros estuvieran sin pulgas al momento del reclutamiento y que fueran tratados con medidas preventivas o tratamientos adecuados durante el ensayo. Se permitió la administración de medicamentos y tratamientos concomitantes en la medida en

* En el Estudio C863R-US-12-018, ≥ 5 de los criterios identificados por Favrot; en el Estudio 4962R-60-11-277, ≥ 3 criterios basados en la modificación de Prelaud de los criterios de Wilemse; en el Estudio C961R-US-13-051, basado en signos clínicos y antecedentes de acuerdo al investigador.

que no confundieran la evaluación de eficacia, como, por ejemplo, inmunoterapia específica de alérgenos (ASIT), dietas de prescripción, champús, preparados

de ácidos grasos, preparados óticos, preparados de antibióticos tópicos, suplementación tiroidea, antihelmínticos, drogas AINE, sedantes/anestésicos y vacunas.

INVESTIGACIONES DE CAMPO PRELIMINARES EN PACIENTES VETERINARIOS

Se realizó una investigación de eficacia de campo antes de emprender los estudios considerados pivotaes para el registro de producto en diferentes regiones del mundo. En esta prueba de estudio de eficacia,⁶ 78 perros fueron tratados con placebo (n=25) o con 2 mg/kg CYTOPOINT® (n=53) inyectado por vía subcutánea dos veces, con un intervalo de 2 semanas. Los parámetros de evaluación primaria de eficacia

fueron el porcentaje de cambio a partir del valor inicial en EVA de prurito evaluado por el dueño y en CADESI-02 evaluado por el veterinario. En este estudio, hubo una reducción significativa ($P < 0,1$) del prurito (EVA del dueño) en todos los puntos temporales medidos del Día 1 al Día 42; y una reducción significativamente mayor en el puntaje CADESI-02 desde el valor inicial en el Día 14 y en 28 evaluaciones (FIGURA 22).

En resumen, este estudio demostró:

- 2 mg/kg de CYTOPOINT® administrados con un intervalo de 2 semanas produjo mejoría en los puntajes de prurito y de lesiones
- Se observó una mejora significativa en EVA y en CADESI-02 evaluados por el investigador en los Días 14 y 28, pero no en el Día 42
- Hubo un rápido inicio de eficacia con reducción del prurito, y la mejora se mantuvo a lo largo del período del estudio
- Un mayor porcentaje de perros tratados con CYTOPOINT® cumplió con los criterios para el éxito del tratamiento en los puntajes de prurito y de lesiones comparado con los perros tratados con placebo
- Reducción significativa ($P \leq 0,0364$) del prurito evaluado por el dueño que comienza en el Día 1 y persiste por 42 días
- No se informaron eventos adversos mortales o potencialmente mortales durante el estudio y no se informaron reacciones de hipersensibilidad inmediatamente post-administración
- La respuesta al tratamiento evaluada por el dueño al final del estudio fue significativamente mejor con CYTOPOINT® que en el grupo control ($P = 0,0013$)
- No se detectó inmunogenicidad después de 2 inyecciones de CYTOPOINT® administradas con un intervalo de 2 semanas

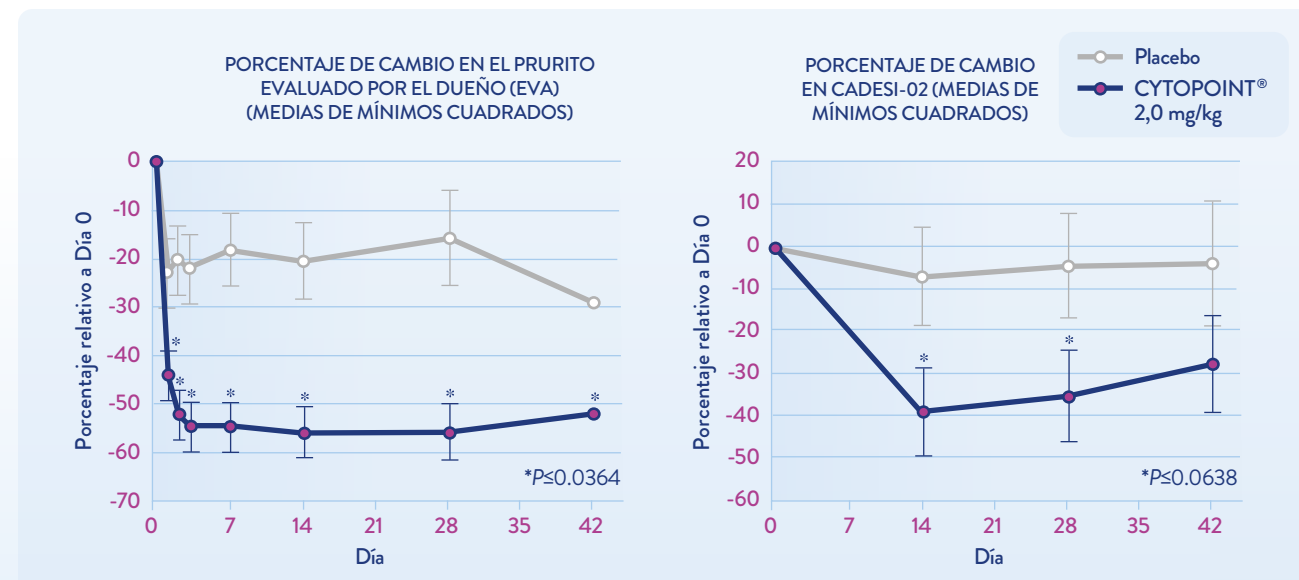


FIGURA 22 | Rápida mejora en los puntajes de prurito y de lesiones, observada en los pacientes con DA canina.

- El rápido inicio de la eficacia anti-prurítica se mantiene a lo largo del período del estudio
- Reducción significativa ($P \leq 0,0364$) del prurito evaluado por el dueño que comienza en el Día 1
- Placebo, n=9-19; CYTOPOINT®, n=38-52
- El prurito en los perros tratados con placebo decrece en parte porque los perros afectados más severamente están desertando
- Reducción significativa de los puntajes de lesiones ($P \leq 0,0638$) en los Días 14, 28

Se diseñó un segundo estudio¹⁰ como estudio de campo de seguridad que reclutó 245 perros (83 tratados con placebo, 162 tratados con CYTOPOINT® en dosis que variaron entre 1,0 y 3,3 mg/kg basadas en una tabla de administración que fue provista).

TABLA 2 | Frecuencia de EA más frecuentes (>2,0%)

EVENTO ANORMAL TÉRMINO PREFERIDO*	PORCENTAJE (n)	
	PLACEBO (n=83)	CYTOPOINT® 0,2 mg/kg (n=162)
Otitis externa	12,0% (10)	13,0% (21)
Dermatitis y eczema	13,3% (11)	9,9% (16)
Infección bacteriana de la piel	12,0% (10)	9,3% (15)
Eritema	4,8% (4)	8,0% (13)
Emesis	10,8% (9)	7,4% (12)
Inapetencia	4,8% (4)	6,2% (10)
Letargia	6,0% (5)	5,6% (9)
Prurito	19,3% (16)	4,9% (8)
Diarrea	4,8% (4)	3,7% (6)
Anormalidades de orina, sin especificar	2,4% (2)	3,7% (6)
Resultado anormal de pruebas	3,6% (3)	3,1% (5)
Alopecia	7,2% (6)	2,5% (4)
Parásito externo	2,4% (2)	2,5% (4)
Conjuntivitis	3,6% (3)	1,9% (3)
Anemia, sin especificar	2,4% (2)	1,9% (3)
Fiebre	2,4% (2)	1,2% (2)
Claudicación	2,4% (2)	1,2% (2)
Cambio en el pelaje	2,4% (2)	0,0% (0)
Trastorno dérmico, sin especificar	2,4% (2)	0,0% (0)

*La manifestación se calculó en cada caso: independientemente de la cantidad de observaciones del mismo EA que presentó un perro, contribuyó con una observación para el cálculo de manifestaciones.

Los perros recibieron dos aplicaciones, con un intervalo de 28 días. Las conclusiones de este ensayo se enumeran a continuación:

- La tasa de informe de prurito (4,9% versus 19,3%) y alopecia (2,5% versus 7,2%) como eventos adversos al fármaco fue inferior en los perros tratados con CYTOPOINT® que en los perros tratados con placebo
- Se informaron otros eventos adversos comunes registrados, fueron reportados con una frecuencia similar entre los perros tratados con CYTOPOINT® y los perros tratados con placebo
- No se observaron cambios clínicamente importantes en los parámetros clínicos de enfermedad (hematología, bioquímica sérica, análisis de orina)
- No se observaron reacciones relacionadas con hipersensibilidad (ronchas, vómitos, anafilaxia, etc.) inmediatamente post-administración después de ninguna de las 487 dosis aplicadas durante el estudio
- CYTOPOINT® se administró de manera segura en perros que recibían una variedad de medicamentos de uso frecuente como, por ejemplo, parasiticidas, antibióticos, antifúngicos, corticoesteroides, vacunas, inmunoterapia específica de alérgenos (ASIT), antihistamínicos, oclacitinib o ciclosporina

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (informados en >2% de los perros) en cada grupo de tratamiento se enumeran en la TABLA 2.¹⁰

En el Apéndice 1, se incluye una lista completa de los medicamentos concomitantes administrados durante el ensayo.

ENSAYO DE CAMPO PIVOTAL¹

Este estudio de campo pivotal de eficacia y seguridad se realizó en 211 perros que fueron llevados a consulta en 15 consultorios veterinarios en los Estados Unidos (FIGURA 23). Los perros fueron tratados con una única inyección SC de CYTOPOINT® (2,0 mg/kg) o placebo. Las variables primarias de eficacia fueron el éxito del tratamiento (sí o no) definido como disminución de ≥ 20 mm del valor basal en el prurito evaluado por el dueño con una escala EVA de 0-10 y una disminución de un 50% del

puntaje CADESI-03 de las lesiones dérmicas según la evaluación del dermatólogo veterinario a las 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas y 8 semanas post-tratamiento. Entre los parámetros secundarios de eficacia adicionales se incluyeron puntajes de EVA de prurito, puntajes de CADESI y evaluación general de respuesta registrados por el dueño del animal de compañía y por el dermatólogo veterinario. También se evaluaron variables farmacocinéticas y de seguridad.

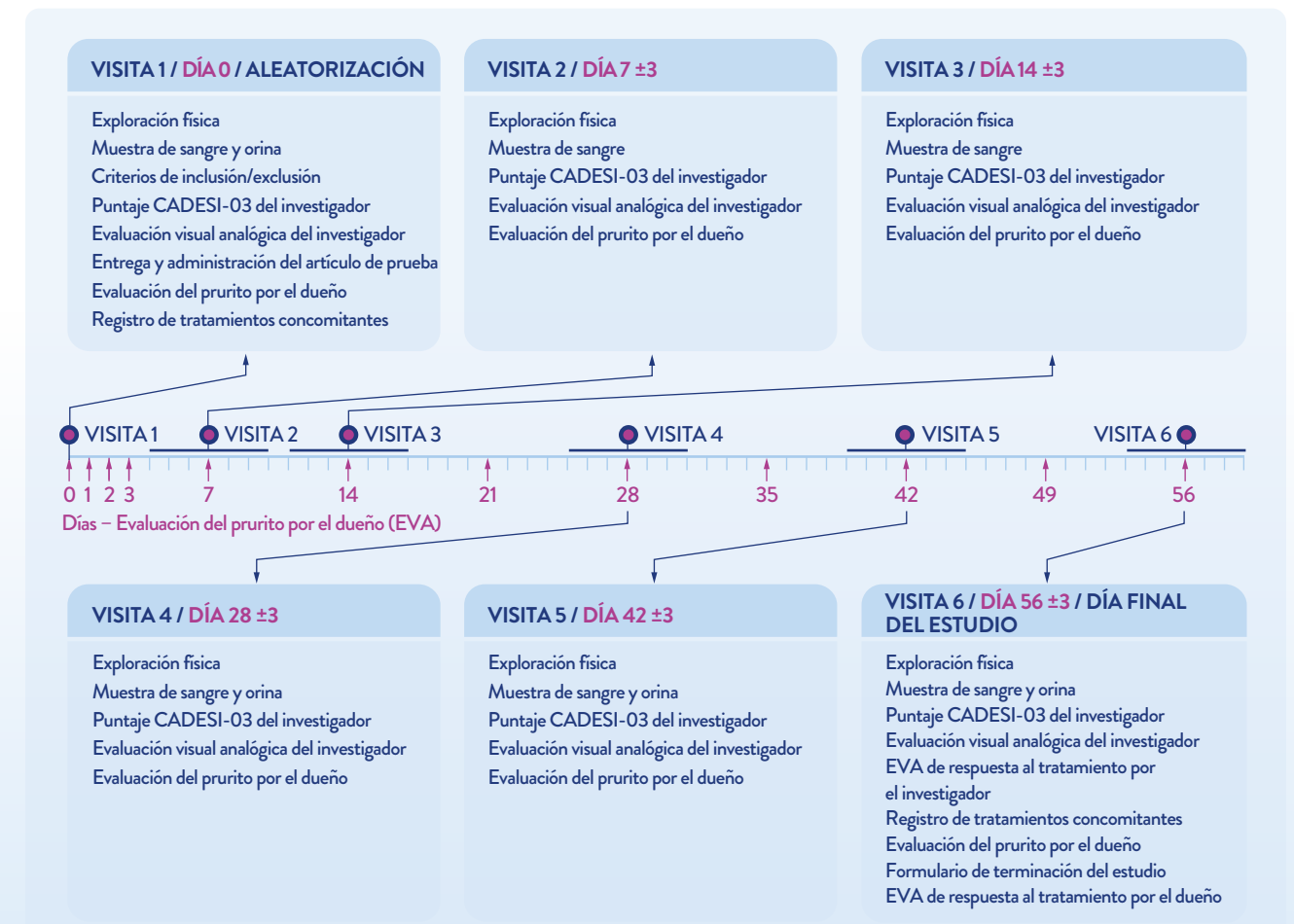


FIGURA 23 | Diseño del estudio para el estudio C863R-US-12-018.¹

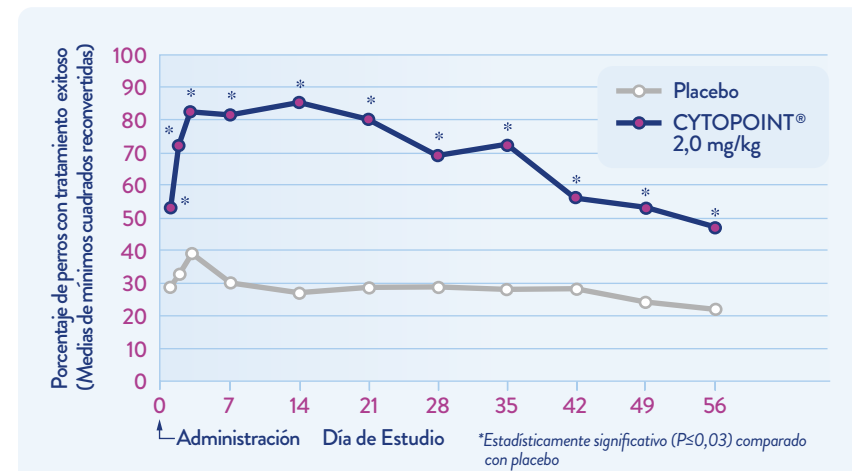


FIGURA 24 | Proporción de perros que lograron un tratamiento exitoso basado en la reducción de 20 mm (a partir del nivel basal) en la evaluación realizada por el dueño de EVA de prurito comparado con el Día 0 por punto temporal.

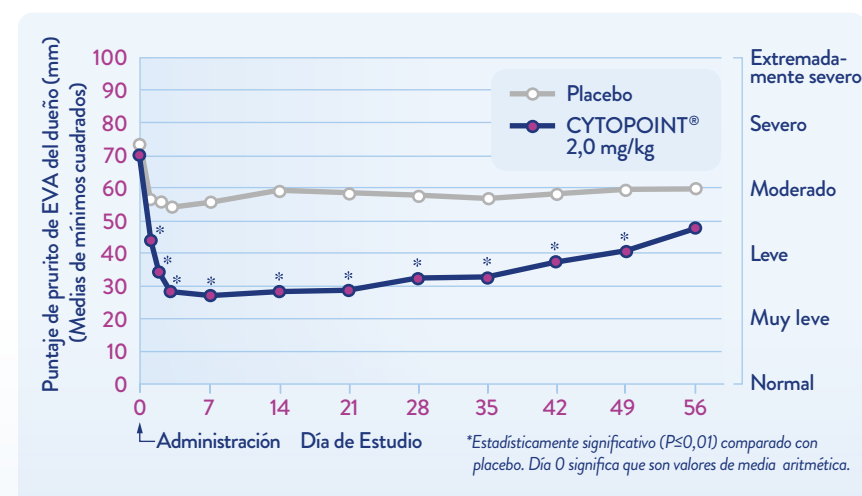


FIGURA 25 | Evaluación del dueño de puntajes de EVA de medias de mínimos cuadrados del prurito para perros tratados con placebo y con CYTOPOINT® por punto temporal.

Los resultados de este estudio demostraron lo siguiente:

❶ Los perros tratados con la dosis de etiqueta de CYTOPOINT® experimentaron alivio del prurito en el lapso de 1 día de tratamiento y que duró hasta 8 semanas después de la aplicación de una única inyección.¹

❷ Una proporción significativamente mayor ($P \leq 0,05$) de perros tratados con 2 mg/kg CYTOPOINT® lograron una respuesta satisfactoria al tratamiento (definida como una disminución de >20 mm de la EVA de prurito evaluada por el dueño) comparado con los perros tratados con placebo en todos los puntos temporales evaluados en el estudio. La duración de este efecto anti-pruriginoso aumentó al incrementar la dosis estudiada (0 mg/kg y 2,0 mg/kg CYTOPOINT®); duró 56 días en los perros tratados con 2 mg/kg como se ilustra en la FIGURA 24

❸ Una proporción significativamente mayor ($P \leq 0,05$) de perros tratados con CYTOPOINT® experimentaron una mejora significativa del puntaje de prurito con medias de puntaje EVA que disminuyeron al nivel de leve a muy leve hacia el Día 2 y permanecieron dentro de este rango hasta el Día 42 (6 semanas), después de la aplicación de una única inyección de CYTOPOINT®, como se muestra en la FIGURA 25

❹ Los perros tratados con la dosis de etiqueta de CYTOPOINT® experimentaron una mejora del estado de la piel por hasta 8 semanas (evaluación final) después de un único tratamiento.¹

❺ Una proporción significativamente mayor ($P \leq 0,05$) de perros tratados con 2 mg/kg CYTOPOINT® lograron una respuesta satisfactoria al tratamiento definida como una reducción del 50% de los valores iniciales de CADESI-03 evaluados por el veterinario comparado con los perros tratados con placebo desde la evaluación del Día 14 y que persistió durante 56 días, como se muestra en la FIGURA 26

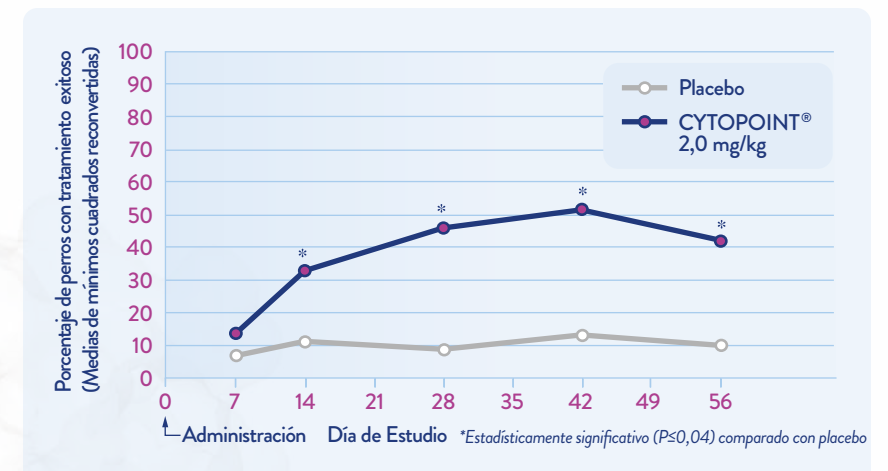


FIGURA 26 | Proporción de perros con tratamiento exitoso en base a la reducción del 50% de CADESI-03 evaluado por el investigador comparado con el Día 0 por punto temporal.

Se muestran los signos clínicos anormales observados en ≥4% de los perros tratados con la dosis de etiqueta (2 mg/kg) comparado con placebo en la TABLA 3.¹

En este contexto, la TABLA 4 resume los resultados del programa de laboratorio diseñado para evaluar la seguridad de CYTOPOINT®.

TABLA 3 | Eventos adversos reportados con frecuencia descendiente en ≥4% de los perros del grupo CYTOPOINT®

EVENTO ANORMAL TÉRMINO PREFERIDO*	PORCENTAJE (n)	
	PLACEBO (n=52)	CYTOPOINT® 2,0 mg/kg (n=50)
Vómitos	1,9% (1)	8,0% (4)
Diarrea	0,0% (0)	6,0% (3)
Piodermia	3,8% (2)	4,0% (2)
Letargia	0,0% (0)	4,0% (2)
Inapetencia	0,0% (0)	4,0% (2)

*Tabulado por animal (Días 0-56);
presentados en ≥4% de los perros tratados con CYTOPOINT® 2,0 mg/kg.

TABLA 4 | Resumen de evaluaciones de seguridad de CYTOPOINT®

CONSECUENCIAS FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPIA		
	EFFECTOS POTENCIALES CONTROLADOS EN EL PROGRAMA	CYTOPOINT® PROGRAMA DE SEGURIDAD
En relación al blanco	¿Pérdida de funciones esenciales de IL-31 en la función normal constitutiva de los perros?	No se detectaron ^{8,9}
	Función inmunitaria alterada en relación a células T	No hubo eventos adversos en la morfología o función inmunitarias ⁹
CONSECUENCIAS INMUNOLÓGICAS DE LA TERAPIA		
Inmunogenicidad	Medir formación de AAD después de la administración de múltiples dosis	No se detectaron AAD (anticuerpos antidrogas) ^{1,6,8,9,10,15,29,30,31,32}
	Efecto clínico disminuido con tratamientos múltiples	No disminuyó el efecto en los estudios de modelos de laboratorio con dosis múltiples ⁹
Idiosincracia	Fiebre, inflamación o reacciones de tipo de hipersensibilidad post-administración	No se observaron cambios anormales en la temperatura corporal ni edema generalizado ^{8,10}
Formación de complejos inmunes	Impactos en la función orgánica o patología asociados con depósitos de complejos inmunes en los tejidos	No se observaron en patología clínica ni en anatomía patológica macroscópica ⁸
Reacciones en el sitio de inyección	Inflamación, eritema, dolor en el sitio de inyección post-administración	No se observaron anomalías en el sitio de inyección ^{6,8}
Inmunopatología	<ul style="list-style-type: none"> Signos clínicos Anatomía patológica macroscópica de tejidos inmunitarios Anormalidades en hemograma/panel bioquímico Anormalidades de respuestas mediadas por células T 	No se observaron en patología clínica ni en anatomía patológica macroscópica ^{8,9}

SEGURIDAD DE CYTOPOINT®

Estudios de laboratorio

HECHOS CLAVE

- Se demostró que CYTOPOINT® es seguro en dosis de hasta 10 mg/kg
- En un estudio de seguridad, se ha demostrado que las sobredosis de CYTOPOINT® son seguras cuando se administraron mensualmente hasta 7 dosis consecutivas
- La formación de AAD de CYTOPOINT® ocurre ocasionalmente. En el estudio de seguridad de animales objetivo de laboratorio,⁸ la administración repetida de CYTOPOINT® de hasta 7 dosis mensuales no produjo desarrollo de inmunogenicidad
- En un estudio de laboratorio, un múltiplo de la dosis de etiqueta de CYTOPOINT® (10 mg/kg) no tuvo efecto sobre la función de las células T y no se detectaron AAD

SE REALIZARON DOS ESTUDIOS de laboratorio para demostrar la seguridad de CYTOPOINT® en el perro. El primero fue un estudio de laboratorio *in vivo* en perros sanos para evaluar la seguridad de múltiples dosis mensuales de CYTOPOINT®.⁸ El segundo estudio evaluó el impacto de CYTOPOINT® sobre las respuestas inmunitarias dependientes de células T.⁹ En ninguno de los estudios se observaron efectos adversos de CYTOPOINT®.

ESTUDIO DE SEGURIDAD EN PERROS TRATADOS CON 7 DOSIS MENSUALES CONSECUTIVAS⁸

RESULTADOS: No se observó ningún efecto del tratamiento en los 6 meses de duración del estudio en ninguno de los parámetros de seguridad evaluados.

- No hubo impacto sobre peso corporal/consumo de alimento
- No hubo reacciones relacionadas con la hipersensibilidad ni fiebre post-tratamiento
- No se formaron anticuerpos anti-CYTOPOINT®
- No hubo impacto en la evaluación de patologías especiales de los tejidos inmunitarios
- La patología clínica y/o las evaluaciones de patología se encontraron dentro de los rangos normales

- Las observaciones clínicas se encontraron dentro de los rangos normales para perros de laboratorio
- Cambios/patología en el sitio de inyección típicos de cualquier producto inyectado

OBJETIVO – Evaluar el margen de seguridad de CYTOPOINT® en perros de raza Beagle sanos con la administración por vía subcutánea de dosis de 3,3 mg/kg y 10 mg/kg una vez al mes durante 7 meses consecutivos comparado con la inyección de cloruro de sodio 0,9% como control negativo (n=12 perros por grupo; 6 machos/6 hembras).

PARÁMETROS MEDIDOS

– observaciones clínicas, patología clínica, farmacocinética, anticuerpos anti-CYTOPOINT®.

DISEÑO – 12 perros (6 por sexo; ~ 4 meses de edad) en cada grupo de

tratamiento recibieron placebo, 3,3 mg/kg CYTOPOINT® o 10 mg/kg CYTOPOINT® en 7 inyecciones SC mensuales consecutivas en los Días 0, 28, 56, 84, 112, 140 y 168.

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA DE LAS CÉLULAS T⁹

RESULTADOS: No se observó ningún efecto del tratamiento en la respuesta de anticuerpos dependiente de linfocitos T cuando se trataron a los perros de raza Beagle con hasta 10 mg/kg CYTOPOINT® dos veces, con un intervalo de 3 semanas.

- La función inmunitaria dependiente de células T fue normal
- El tratamiento con CYTOPOINT® no alteró la respuesta de anticuerpos de los perros
- El tratamiento con CYTOPOINT® no alteró los ensayos por inmunoadsorción ligados a enzimas de puntos (ELISpot) ni los de proliferación celular
- No hubo indicios clínicos ni de laboratorio de inmunosupresión o de afección de la salud en ningún perro

OBJETIVO – Evaluar la respuesta inmunitaria desarrollada por los perros de laboratorio normales y vírgenes ante 2 niveles de dosis de un antígeno modelo, hemocianina de la lapa californiana (*Megathura crenulata*) (KLH; 0,1 mg y 1 mg), administrados con y sin CYTOPOINT® (10 mg/kg).

PARÁMETROS MEDIDOS – observaciones/signos clínicos, patología clínica, farmacocinética, anticuerpos anti CYTOPOINT®, títulos séricos al antígeno KLH y 2 ensayos *ex vivo* basados en células específicas de IL-2 sobre la función de linfocitos T (ELISpot y ensayos de linfoproliferación de células mononucleares de sangre periférica).

DISEÑO – 8 perros (4 por sexo; rango etario, 15,4 – 16,3 meses) en cada grupo de tratamiento recibieron dosis de CYTOPOINT® de 10 mg/kg o placebo (solución salina 0,9%) por inyección SC en los Días 0 y 21. Se administró el antígeno KLH en dosis de 0,1 mg y 1 mg, en los Días 5 y 26, respectivamente. El punto de valoración primario fue el título de anticuerpos anti-KLH, y los puntos de valoración secundarios fueron los resultados de los 2 ensayos *ex vivo* basados en células específicas de IL-2 sobre la función de linfocitos T.

ESTUDIOS REALIZADOS PARA RESPONDER A LAS PREGUNTAS DE LOS MÉDICOS

LOS SIGUIENTES ESTUDIOS se realizaron con el fin de poder responder de una manera fundada a algunas de las preguntas más frecuentes de los médicos veterinarios que usan CYTOPOINT®.

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON CYTOPOINT® Y PREDNISOLONA EN PRUEBAS CUTÁNEAS INTRADÉRMICAS EN PERROS DE RAZA BEAGLE SENSIBILIZADOS CON *DERMATOPHAGOIDES FARINAE*⁷

RESULTADOS:

- CYTOPOINT® y el placebo no tuvieron un impacto negativo en la reactividad de los perros Beagle alérgicos en la prueba intradérmica (PID)
- La prednisolona disminuyó la reactividad en la PID de los perros Beagle alérgicos
- Los perros tratados con prednisolona tuvieron un incremento significativo del volumen diario de orina comparado con los perros tratados con CYTOPOINT® ($P=0,0003$) y con placebo ($P=0,0004$). Además, los perros tratados con prednisolona tuvieron un aumento del volumen acumulado de orina durante los 13 días de tratamiento comparado con los grupos de placebo y CYTOPOINT®

OBJETIVO – Comprender el impacto del tratamiento con CYTOPOINT® 3,3 mg/kg administrado una vez por vía subcutánea y con prednisolona 0,5 mg/kg administrada dos veces por día por vía oral (intervalo de 9 horas) en la PID en perros Beagle alérgicos.

DISEÑO – Este estudio de laboratorio se realizó en 24 perros Beagle sensibilizados a *D. farinae* (ácaro del polvo doméstico) usando una serie de 3 inyecciones de ácaros de polvo doméstico formuladas con Rehydralgel® administradas en intervalos de 2 semanas desde 6 semanas antes del tratamiento con CYTOPOINT®, prednisolona o placebo. La PID se realizó 1 semana antes del inicio del tratamiento y post-administración en el Día 14.

La PID mostró una reducción media de la sensibilidad de 0,37 log en los perros tratados con prednisolona, comparado con una reducción de 0,12 log en los animales tratados con placebo o CYTOPOINT®. Estos resultados sugieren que CYTOPOINT® no interfiere con la PID ni con los niveles de IgE circulante en este modelo. Los perros tratados con prednisolona tuvieron

un aumento significativo del volumen diario de orina comparado con los perros tratados con CYTOPOINT® ($P=0,0003$) o con placebo ($P=0,0004$). Además, los perros tratados con prednisolona tuvieron un aumento del volumen acumulado de orina durante el período de 13 días de tratamiento comparado con los grupos de placebo y CYTOPOINT®.

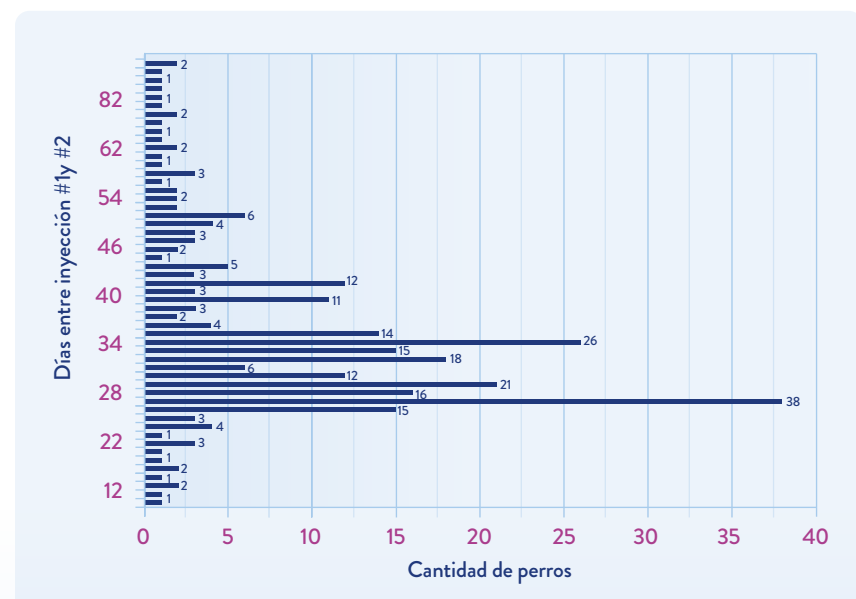


FIGURA 27 | Datos retrospectivos sobre la cantidad de días entre las primeras 2 inyecciones de CYTOPOINT®.

RECOLECCIÓN DE DATOS RETROSPECTIVOS DURANTE EL USO CONDICIONAL DE CYTOPOINT® EN LOS EE. UU. (1 DE DICIEMBRE DE 2015 – 1 DE MARZO DE 2016)³³

RESULTADOS:

- El intervalo entre las inyecciones varió entre 28 y 56 días (4-8 semanas) en el 80,2% de los perros
- La cantidad media de días entre las primeras 2 inyecciones fue 36,8 días (rango = 12-101 días)
- Los medicamentos concomitantes más frecuentes administrados fueron: champús, ASIT, oclacitinib y medicamentos anti-infectivos tópicos y sistémicos, entre otros

OBJETIVO – Comprender los patrones de uso con CYTOPOINT® en condiciones de campo en las clínicas veterinarias.

DISEÑO – El examen retrospectivo de historias clínicas de 181 veterinarios (70 veterinarios de práctica general y 111 veterinarios dermatólogos certificados) que hicieron un pedido de por lo menos 20 viales de producto

reportó patrones de uso que incluían intervalo entre inyecciones y tipos de perros tratados.

El resumen abarcó 293 historias clínicas individuales. El peso medio de los pacientes fue 39 libras (17,7 kg) y la edad media de los pacientes fue 7 años. Los machos y las hembras estaban igualmente representados en la muestra. Las razas tratadas más comunes fueron Labrador Retriever, Shih Tzu y

Ovejero Alemán. CYTOPOINT® se administró de acuerdo a un esquema de dosis suministrado. La evaluación del intervalo de tiempo entre la primera inyección y la segunda incluyó 293 registros (FIGURA 27); la evaluación del intervalo de tiempo entre la segunda inyección y la tercera incluyó 92 registros; y la evaluación del intervalo de tiempo entre la tercera inyección y la cuarta incluyó 18 registros.

INMUNOGENICIDAD DE CYTOPOINT® EN GATOS DE LABORATORIO³⁴

RESULTADOS (FIGURA 27):

- Como se esperaba, CYTOPOINT®, un mAb caninizado para uso exclusivo en perros, fue inmunogénico en los gatos
- Los gatos tratados con CYTOPOINT® desarrollaron AAD, lo que descarta de manera definitiva cualquier efecto farmacológico posible o beneficio clínico teórico cuando se use en gatos

OBJETIVO – Determinar la farmacocinética e inmunogenicidad de CYTOPOINT® en los gatos.

DISEÑO – En este estudio de laboratorio, 8 gatos recibieron CYTOPOINT® en dosis de 2 mg/kg por vía subcutánea en el Día 0 y Día 28, y luego 2 mg/kg por vía endovenosa en el Día 46. Tres de los 8 gatos tratados desarrollaron AAD, lo que ocasionó una marcada disminución de la exposición a los mAb anti-IL-31 libres.

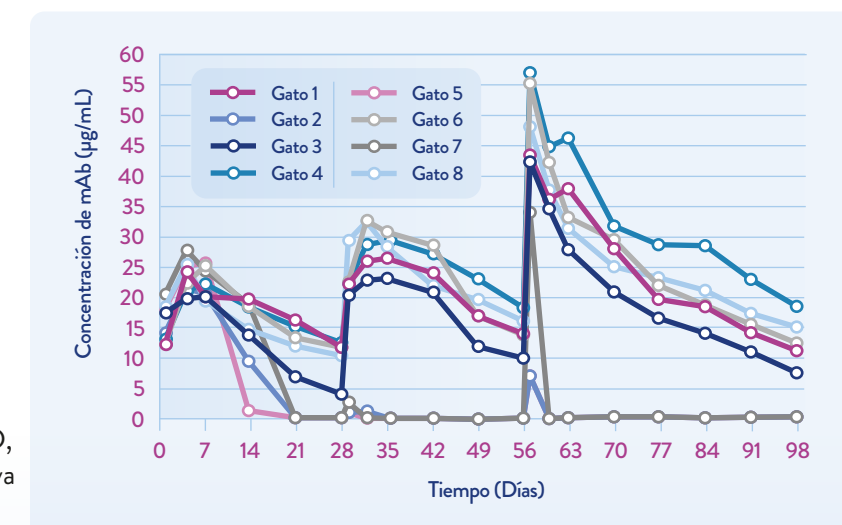


FIGURA 28 | Este estudio demostró que los gatos desarrollan anticuerpos contra CYTOPOINT® que neutralizarán o eliminarán el producto.

La recomendación de NO USAR CYTOPOINT® EN EL GATO no es una recomendación arbitraria basada solamente en la falta de una indicación de etiqueta o en la ausencia de datos de seguridad y eficacia respaldatorios. Los anticuerpos anti-droga que se desarrollan contra CYTOPOINT® neutralizarán los mAb anti-IL-31 de CYTOPOINT®, lo que disminuye el nivel de anticuerpos monoclonales libres por lo que no quedan disponibles para unirse a la IL-31 en la circulación: esto ocasiona que no tenga impacto clínico en el gato.

NO SE RECOMIENDA LA ADMINISTRACIÓN DE CYTOPOINT® EN EL GATO.

LA DIFERENCIA CYTOPOINT®

LA DERMATITIS ATÓPICA AFECTA AL PERRO y a su familia. Para muchos clientes es difícil sostener los regímenes terapéuticos multimodales y la administración diaria de comprimidos en el largo plazo. Además, la falta de cumplimiento puede llevar al fracaso terapéutico o a minimizar la respuesta clínica a la terapia. Esto puede llevar a todos a una situación sin salida: al perro, al dueño y al veterinario.



Coco antes del tratamiento

CYTOPOINT® puede ofrecer un mundo completamente nuevo para estos perros y sus dueños. Los veterinarios ahora cuentan con un medicamento de acción prolongada e inyectable con rápido inicio de acción para los perros con dermatitis atópica. Es un medicamento seguro para la administración repetida: no tiene los efectos secundarios a menudo asociados a los corticoesteroides.

La familia de Coco (ver imagen arriba) dijo: “Volvió a ser el mismo juguetón de siempre. Parece otro perro y disfrutamos nuevamente de tenerlo cerca nuestro” (comunicación personal, familia Rice, 12 de diciembre de 2015).



Coco 7 semanas post-tratamiento

Imagen: Dr. Kim Coyner

BREVE RESEÑA DE CYTOPOINT® PARA LOS MÉDICOS QUE LO RECETAN

INDICACIÓN

Ayuda a reducir los signos clínicos de la dermatitis atópica en el perro.

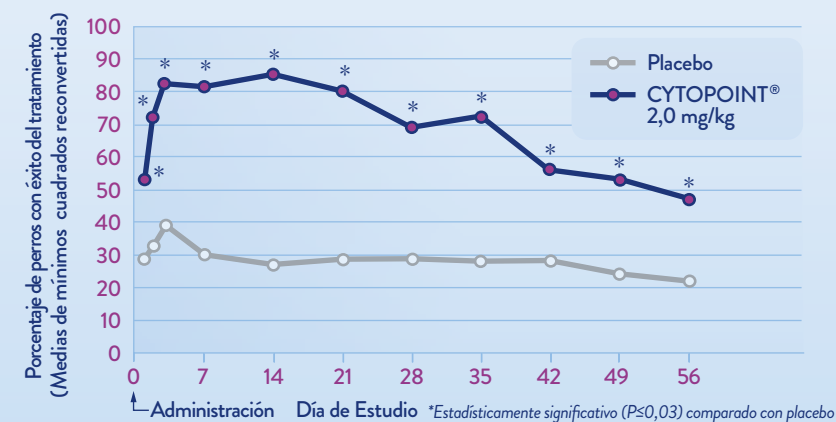
ADMINISTRACIÓN

Una única inyección subcutánea de 0,9 mg/lb (2 mg/kg) de peso corporal tiene un inicio de acción en el lapso de 24 horas y mantiene su eficacia durante al menos 4 semanas.

El esquema de administración suministrado en el envase de 0,9 mg/lb (2 mg/kg) hace que el cálculo de la dosis sea simple y práctico.

La administración se puede repetir cada 4 a 8 semanas según la necesidad individual del paciente.

ÉXITO DEL TRATAMIENTO: EVALUACIÓN DE EVA DEL PRURITO POR EL DUEÑO (Reducción de 20 mm versus valor inicial)



EFICACIA CLÍNICA

Demostrada en ensayo clínico de campo para disminuir el prurito y las lesiones cutáneas en los perros con dermatitis atópica.¹

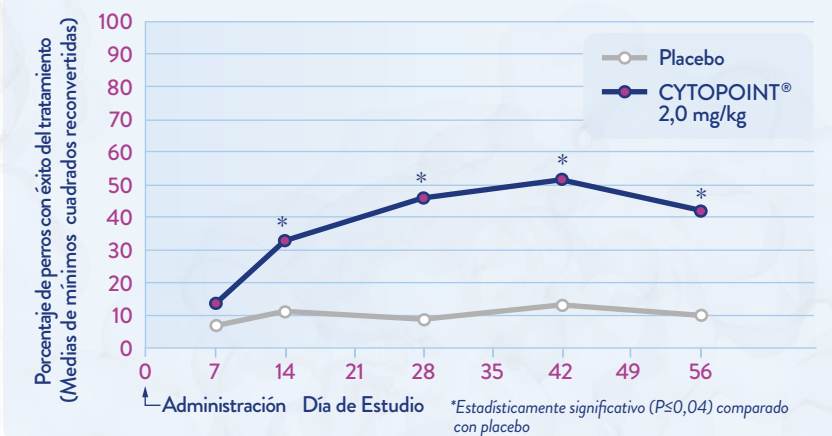
SEGURIDAD CLÍNICA

Bien tolerado en ensayos clínicos de campo.^{1,6,10} Los eventos adversos y las molestias por la inyección se presentaron con frecuencia similar en

los perros tratados con CYTOPOINT® y con placebo en un estudio que reclutó 245 perros con dermatitis atópica natural.¹⁰

CYTOPOINT® ha sido usado de manera segura en perros tratados con una amplia variedad de medicamentos concomitantes de uso frecuente como parasiticidas, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides, vacunas, antihistamínicos, ASIT y otros antipruriginosos como oclacitinib y ciclosporina.

ÉXITO DEL TRATAMIENTO: EVALUACIÓN DEL INVESTIGADOR DEL ESTADO DE LA PIEL (CADESI-03) (Reducción del 50% versus valor inicial)



PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO Y DE USO

- CYTOPOINT® no contiene un conservante.
 - El contenido de cada vial se debe usar una vez realizada la perforación inicial del vial para extraer la dosis apropiada para el paciente individual.
 - Cada vial es de un solo uso y debe ser desechado, junto con el producto residual, una vez que el vial haya sido perforado.
- CYTOPOINT® es de uso exclusivo en perros por medio de inyección subcutánea.
- CYTOPOINT® se debe almacenar entre 2 y 8 ° C.
 - La exposición prolongada a temperaturas más altas y/o a la luz solar directa puede afectar de manera adversa la eficacia del producto.
 - No congelar.
- Administrar CYTOPOINT® con jeringas y agujas estériles. No usar jeringas y agujas expuestas a esterilización química ya que los restos de desinfectante pueden inactivar a CYTOPOINT®.
- CYTOPOINT® no ha sido probado en perras preñadas, en lactancia o destinadas para reproducción.

PRESENTACIÓN

Envasado en viales individuales de un solo uso que contienen 1 mL de solución estéril lista para usar.

Disponible en 4 concentraciones de dosis para una administración práctica y exacta en perros de todos los tamaños; el envase de cada concentración contiene una bandeja con 5 viales.

- 10 mg – Etiqueta color azul celeste
- 20 mg – Etiqueta color ciruela
- 30 mg – Etiqueta color rosa pálido
- 40 mg – Etiqueta color azul marino



INSERTO DEL PRODUCTO CYTOPOINT®

CYTOPOINT®

CYTOPOINT® 10 mg Reg. SAGARPA B-1195-401

USO VETERINARIO

Immunoterapéutico para Dermatitis Atópica Canina
Sólo para uso en perros

FÓRMULA:

Cada dosis (1 mL) contiene a la liberación: Immunoterapéutico para Dermatitis Atópica Canina; Cepa 34D3 Clon 15 ± 10.0 mg; Excipientes c.b.p./c.s.p. 1 mL.

CYTOPOINT® 20 mg Reg. SAGARPA B-1195-402

USO VETERINARIO

Immunoterapéutico para Dermatitis Atópica Canina
Sólo para uso en perros

FÓRMULA:

Cada dosis (1 mL) contiene a la liberación: Immunoterapéutico para Dermatitis Atópica Canina; Cepa 34D3 Clon 15 ± 20.0 mg; Excipientes c.b.p./c.s.p. 1 mL.

CYTOPOINT® 30 mg Reg. SAGARPA B-1195-403

USO VETERINARIO

Immunoterapéutico para Dermatitis Atópica Canina
Sólo para uso en perros

FÓRMULA:

Cada dosis (1 mL) contiene a la liberación: Immunoterapéutico para Dermatitis Atópica Canina; Cepa 34D3 Clon 15 ± 30.0 mg; Excipientes c.b.p./c.s.p. 1 mL.

CYTOPOINT® 40 mg Reg. SAGARPA B-1195-404

USO VETERINARIO

Immunoterapéutico para Dermatitis Atópica Canina
Sólo para uso en perros

FÓRMULA:

Cada dosis (1 mL) contiene a la liberación: Immunoterapéutico para Dermatitis Atópica Canina; Cepa 34D3 Clon 15 ± 40.0 mg; Excipientes c.b.p./c.s.p. 1 mL.

Cytopoint ayuda en la reducción de los signos clínicos asociados con la dermatitis atópica en perros.

Cytopoint es un líquido estéril, listo para usar, que contiene un anticuerpo monoclonal caninizado (mAb) contra la interleucina-31 (IL-31). Estudios de laboratorio han demostrado que la IL-31 induce prurito en perros.

Cytopoint permanece en la circulación durante varias semanas. Ejerce un efecto terapéutico al enlazar y neutralizar a la IL-31 soluble, inhibiendo así el prurito y reduciendo las lesiones en la piel. Al igual que otros anticuerpos y complejos anticuerpo-antígeno naturales, su eliminación es por las vías normales de degradación de las proteínas.

SEGURIDAD: Un estudio de seguridad en campo ha demostrado que Cytopoint es bien tolerado en perros después de la inyección subcutánea. Los eventos adversos se presentaron a una frecuencia similar entre grupos tratados y placebo, en un estudio de 265 pacientes caninos presentados en hospitales veterinarios y diagnosticados con dermatitis atópica. En este estudio, se administró Cytopoint (1.0-3.3 mg/kg de peso corporal) o un placebo a los perros por vía subcutánea en los días 0 y 28. Los signos de incomodidad del paciente por la administración y los eventos adversos se presentaron en una frecuencia similar entre los grupos de tratamiento. Además, no hubo ninguna diferencia clínicamente importante en los cambios de la patología clínica entre los grupos después de cualquier dosis. Se usaron con seguridad diversos medicamentos concomitantes, incluyendo parasiticidas, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides, vacunas, inmunoterapia, antihistamínicos y otros antipruríticos, como oclacitinib y ciclosporina.

También se ha demostrado que Cytopoint es bien tolerado en perros en un estudio de seguridad en laboratorio, en el que se administraron 7 inyecciones por vía subcutánea de forma mensual consecutivas a dosis de 3.3 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal (12 perros por grupo).

INSTRUCCIONES:

Cytopoint está disponible en viales de 1 mL, en cuatro concentraciones (10, 20, 30 ó 40 mg). Administrar Cytopoint a una dosis mínima de 2 mg/kg (0.9 mg/lb) de peso corporal. Por razones de conveniencia, se pueden usar las siguientes tablas de dosificación como guía. Repetir la administración cada 4-8 semanas, según sea necesario, en pacientes individuales.

El producto no contiene conservadores. Cada vial es para un solo uso y se debe descartar una vez perforado.

Para perros con un peso de <2.3 kg (<5.0 lb):

Retirar asepticamente 0.2 mL/kg (0.09 mL/lb) de un vial de 10 mg (azul cielo) y administrar subcutáneamente. Descartar el producto restante.

Perros con un peso de 2.3-18.1 kg (5.0-40 lb):

Retirar asepticamente el volumen entero del vial correspondiente, según la siguiente tabla de dosificación y administrar subcutáneamente.

Peso del perro en libras	Peso del perro en kilogramos	Presentación			
		10 mg (azul cielo)	20 mg (ciruela)	30 mg (rosa)	40 mg (azul marino)
5.0 - 10	2.3 - 4.5	1 vial			
10.1 - 20	4.6 - 9.1		1 vial		
20.1 - 30	9.2 - 13.6			1 vial	
30.1 - 40	13.7 - 18.1				1 vial

Perros con un peso de > 18.1 kg (> 40 lb):

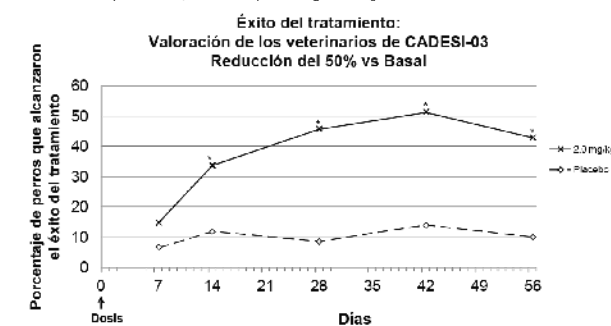
Una sola dosis requiere de una combinación de viales, como se indica en la siguiente tabla. Antes de la administración, se debe tomar el número de viales indicado según cada presentación y de acuerdo con el peso del perro.

Retirar asepticamente el volumen entero de cada vial en una sola jeringa y administrar subcutáneamente, como una sola inyección.

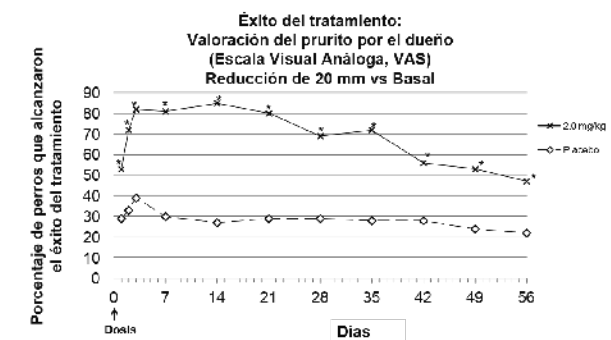
Peso del perro en libras	Peso del perro en kilogramos	Presentación			
		10 mg (azul cielo)	20 mg (ciruela)	30 mg (rosa)	40 mg (azul marino)
40.1 - 50	18.2 - 22.7	1 vial +			1 vial
50.1 - 60	22.8 - 27.2		1 vial +		1 vial
60.1 - 70	27.3 - 31.7			1 vial +	1 vial
70.1 - 80	31.8 - 36.3				2 viales
80.1 - 90	36.4 - 40.8	1 vial +			2 viales
90.1 - 100	40.9 - 45.4		1 vial +		2 viales
100.1 - 110	45.5 - 49.9			1 vial +	2 viales
110.1 - 120	50.0 - 54.4				3 viales
120.1 - 130	54.5 - 59.0	1 vial +			3 viales
130.1 - 140	59.1 - 63.5		1 vial +		3 viales
140.1 - 150	63.6 - 68.0			1 vial +	3 viales
150.1 - 160	68.1 - 72.6				4 viales
160.1 - 170	72.7 - 77.1	1 vial +			4 viales
170.1 - 180	77.2 - 81.6		1 vial +		4 viales
180.1 - 190	81.7 - 86.2			1 vial +	4 viales
190.1 - 200	86.3 - 90.7				5 viales

EFFECTIVIDAD: En un estudio de campo Cytopoint ha demostrado eficacia desde el día 1 y mantuvo su eficacia durante al menos 1 mes después de una sola dosis.

En un estudio de 211 pacientes caninos presentados en hospitales veterinarios y diagnosticados con dermatitis atópica, se administró una sola dosis vía subcutánea de Cytopoint (hasta 2.0 mg/kg) o placebo. El estudio confirmó un incremento significativo ($P < 0.05$) en la frecuencia de éxito del tratamiento comparado con placebo, durante el menos un mes, a una dosis de 2.0 mg/kg. Las medidas de éxito del tratamiento se basaron en las puntuaciones de la valoración del prurito realizada por el dueño (Escala Visual Análoga, VAS por sus siglas en inglés) y la valoración del veterinario de las puntuaciones de la lesión dérmica (Índice de Extensión y la Gravedad de la Dermatitis Atópica Canina; CADESI-03 por sus siglas en inglés).



*Significativamente diferente comparado con el placebo ($P < 0.05$).
Se trataron cincuenta perros con 2.0 mg/kg de Cytopoint y se trataron 52 perros con placebo en el Día 0.



*Significativamente diferente al placebo ($P < 0.05$).
Se trataron cincuenta perros con 2.0 mg/kg de Cytopoint y se trataron 52 perros con placebo en el Día 0.

PRECAUCIONES:

- El producto no tiene conservadores. Cada vial es para un solo uso y se debe descartar una vez perforado.
- Este producto es sólo para uso vía subcutánea.
- Almacénar verticalmente de 2° - 8°C. La exposición prolongada a temperaturas más altas o a la luz directa del sol puede afectar adversamente su potencia. No congelar.
- Use el contenido entero después de abrir.
- Se deben usar jeringas y agujas esterilizadas para administrar este producto. No usar agentes químicos para esterilizar, ya que las tropas de desinfectantes pueden inactivar el producto.
- Este producto no ha sido probado en hembras gestantes, lactantes ni en animales para reproducción.
- Disponer de los envases vacíos de acuerdo con las regulaciones locales.
- Conservar fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

Para uso bajo la supervisión de un Médico Veterinario.

Para servicio al cliente llame al 01-800-444-7000.

Se ha demostrado que este producto es eficaz en el tratamiento de perros sanos con dermatitis atópica canina.

Consulta al Médico Veterinario. En Argentina y Ecuador: El producto debe ser utilizado por un Médico Veterinario. Ver la hoja de Receta.

zoetis

Elaborado por: Zoetis, Inc.,
801 W. Cornhusker Hwy, Lincoln, NE 68521, Estados Unidos.

VLN: 190

Importado y distribuido por: Zoetis México, S. de R.L. de C.V.
Paseo de los Tamarindos No. 60, Planta Baja, Col. Bosques de las Lomas, México, Ciudad de México, C.P. 05120.

En Colombia: Zoetis Colombia S.A.S. Bogotá, Colombia. Reg. ICA No. 10356-BV.
En Argentina: Zoetis Argentina S.R.L. Fondo de la Laguna 1171, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.
D.T.: Vet. Mariana Ioppolo MN N°9008. Centro Nacional de Intoxicaciones en Argentina: 0800-333-0160. SENASA Cert. N° 19-051.

En Ecuador: Zoetis Ecuador Cia Ltda. Av. de los Shyris N 32-44 y Av. 5 de Diciembre, Quito.

Cytopoint 20 mg Reg. 40-14986-AGROCALIDAD.

Cytopoint 30 mg Reg.

En Perú: Zoetis SRL, Av. Manuel Olgüín 211 Ofic. 1001 Surco Lima

CYTOPOINT 20 MG (Registro SENASA: B 09.R.15.1.0002).

CYTOPOINT 30 MG (Registro SENASA: B 09.R.15.1.0001).

CYTOPOINT 40 MG (Registro SENASA: B 09.R.15.1.0003).

PRESENTACIONES Y ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN

¡Alivio duradero de la dermatitis atópica canina!

CYTOPOINT®

Cómo administrar

- CYTOPOINT® se presenta en viales de 1 mL de un solo uso en cuatro concentraciones: **10, 20, 30 o 40 mg/vial**
- Administrar CYTOPOINT® por vía subcutánea en una dosis mínima de 2 mg/kg peso corporal. Puede usar la tabla de administración de abajo como guía
- Repetir la administración cada 4 a 8 semanas según necesidad

PESO CORPORAL DEL PERRO	VIALES NECESARIOS					
	Libras	Kilogramos	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
PERROS <5 lb (<2,3 kg) 0,09 mL/lb (0,2 mL/kg) extraído de UN vial de 10 mg	<5	<2,3	< 1 vial			
PERROS 5 - 40 lb (2,3 - 18,1 kg) Extraer el volumen total de UN vial de 1 mL según lo indicado.	5,0 - 10 10,1 - 20 20,1 - 30 30,1 - 40	2,3 - 4,5 4,6 - 9,1 9,2 - 13,6 13,7 - 18,1	1 vial	1 vial	1 vial	1 vial
PERROS >40 lb (>18,1 kg) Requiere el volumen total de DOS O MÁS viales de 1 mL según lo indicado. Extraer la dosis completa (véase el volumen completo) de cada vial con una jeringa y administrar mediante una única inyección.	40,1 - 50 50,1 - 60 60,1 - 70 70,1 - 80 80,1 - 90 90,1 - 100 100,1 - 110 110,1 - 120 120,1 - 130 130,1 - 140 140,1 - 150 150,1 - 160 160,1 - 170 170,1 - 180 180,1 - 190 190,1 - 200	18,2 - 22,7 22,8 - 27,2 27,3 - 31,7 31,8 - 36,3 36,4 - 40,8 40,9 - 45,4 45,5 - 49,9 50,0 - 54,4 54,5 - 59,0 59,1 - 63,5 63,6 - 68,0 68,1 - 72,6 72,7 - 77,1 77,2 - 81,6 81,7 - 86,2 86,3 - 90,7	1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+	1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+ 1 vial+	1 vial 1 vial 1 vial 2 viales 2 viales 2 viales 3 viales 3 viales 3 viales 3 viales 4 viales 4 viales 4 viales 4 viales 4 viales 5 viales	

Almacenar los viales en posición vertical en su envase original, a 2°-8°C/ 36°-47°F. No congelar. La exposición prolongada a temperaturas más altas y/o a la luz solar directa puede afectar de manera adversa la potencia.

CYTOPOINT® no contiene conservantes y los viales son de un solo uso.

Una vez perforados los viales deben ser desechados.

Indicación
CYTOPOINT® ayuda a reducir los signos clínicos asociados con la dermatitis atópica en el perro.

Todas las marcas registradas son propiedad de Zoetis Services LLC o de una empresa vinculada o de una licenciante, salvo indicación en contrario. © 2017 Zoetis Services LLC. Todos los derechos reservados. CYT-00235

zoetis

APÉNDICE 1

Medicamentos concomitantes administrados por lo menos una vez en los Días 0-42 durante el estudio de Zoetis C961R-US-13-051 (n, %),* enumerados en orden descendiente¹⁰

NOMBRE DE DROGA ATCvet	PLACEBO (T01) (n=83)	CYTOPOINT® (T02, 1,0 mg/kg) (n=162)	TODOS (n=245)
Todas	80 (96,4%)	161 (99,4%)	241 (98,4%)
Otros agentes antihelmínticos, clasificación opcional	34 (41,0%)	56 (34,6%)	90 (36,7%)
Oclacitinib	34 (41,0%)	53 (32,7%)	87 (35,5%)
Ectoparasiticidas, insecticidas y repelentes	31 (37,3%)	46 (28,4%)	77 (31,4%)
Antibacterianos de uso sistémico	22 (26,5%)	41 (25,3%)	63 (25,7%)
Endectocidas	11 (13,3%)	40 (24,7%)	51 (20,8%)
Antihistamínicos de uso sistémico	19 (22,9%)	38 (23,5%)	57 (23,3%)
Anti-infectivos/anti-sépticos combinados con corticoesteroides (preparados tópicos de piel y oídos)	25 (30,1%)	37 (22,8%)	62 (25,3%)
Corticoesteroides de uso sistémico	20 (24,1%)	35 (21,6%)	55 (22,4%)
Fórmulas dietarias para la salud de la piel	14 (16,9%)	27 (16,7%)	41 (16,7%)
Champús medicados	15 (18,1%)	24 (14,8%)	39 (15,9%)

NOMBRE DE DROGA ATCvet	PLACEBO (T01) (n=83)	CYTOPOINT® (T02, 1,0 mg/kg) (n=162)	TODOS (n=245)
Anti-infectivos y antisépticos, excl. combinaciones con corticoesteroides (preparados tópicos de piel y oídos)	22 (26,5%)	23 (14,2%)	45 (18,4%)
Alérgenos	8 (9,6%)	23 (14,2%)	31 (12,7%)
Antifúngicos de uso sistémico	8 (9,6%)	18 (11,1%)	26 (10,6%)
Ciclosporina	3 (3,6%)	15 (9,3%)	18 (7,3%)
Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroides	3 (3,6%)	14 (8,6%)	17 (6,9%)
Inmunológicos para cánidos (vacunas)	6 (7,2%)	12 (7,4%)	18 (7,3%)
Otros otológicos (limpieza de oídos)	7 (8,4%)	11 (6,8%)	18 (7,3%)
Preparados tiroideos	6 (7,2%)	11 (6,8%)	17 (6,9%)
Corticoesteroides de uso sistémico, combinados (Temaril P®)	10 (12,%)	10 (6,2%)	20 (8,2%)
Antibióticos de uso tópico (tópico para piel)	2 (2,4%)	9 (5,6%)	11 (4,5%)
Agentes antiinflamatorios y anti-infectivos combinados (oftalmológicos)	4 (4,8%)	9 (5,6%)	13 (5,3%)
Carprofeno	2 (2,4%)	8 (4,9%)	10 (4,1%)
Drogas para úlcera péptica y reflujo gastro-esofágico	2 (2,4%)	8 (4,9%)	10 (4,1%)
Champús no medicados	2 (2,4%)	8 (4,9%)	10 (4,1%)
Vitaminas, otras combinaciones	2 (2,4%)	8 (4,9%)	10 (4,1%)
Antieméticos y antinauseosos	1 (1,2%)	7 (4,3%)	8 (3,3%)
Otros productos no terapéuticos	2 (2,4%)	6 (3,7%)	8 (3,3%)

NOMBRE DE DROGA ATCvet	PLACEBO (T01) (n=83)	CYTOPOINT® (T02, 1,0 mg/kg) (n=162)	TODOS (n=245)
Corticoesteroides, preparados dermatológicos (champús, lociones, preparados óticos como Synotic)	1 (1,2%)	6 (3,7%)	7 (2,9%)
Antihelmínticos	2 (2,4%)	5 (3,1%)	7 (2,9%)
Antidepresivos	2 (2,4%)	5 (3,1%)	7 (2,9%)
Anti-infectivos intestinales (antidiarreicos)	2 (2,4%)	5 (3,1%)	7 (2,9%)
Otros dermatológicos (emolientes, aceites, toallitas húmedas)	1 (1,2%)	5 (3,1%)	6 (2,4%)
Fenilpropranolamina	1 (1,2%)	5 (3,1%)	6 (2,4%)
Atipamezol	1 (1,2%)	4 (2,5%)	5 (2,0%)
Dexmedetomidina	1 (1,2%)	4 (2,5%)	5 (2,0%)
Soluciones EV (administradas por vía endovenosa o subcutánea)	1 (1,2%)	4 (2,5%)	5 (2,0%)
Melatonina	1 (1,2%)	3 (1,9%)	4 (1,6%)
Nitenpiram	4 (4,8%)	3 (1,9%)	7 (2,9%)
IECA, puros	0 (0,0%)	2 (1,2%)	2 (0,8%)
Antifúngicos de uso tópico	1 (1,2%)	2 (1,2%)	3 (1,2%)
Acepromacina	1 (1,2%)	2 (1,2%)	3 (1,2%)
Moxidectina	1 (1,2%)	2 (1,2%)	3 (1,2%)
Otros oftalmológicos	1 (1,2%)	2 (1,2%)	3 (1,2%)
Tramadol	0 (0,0%)	2 (1,2%)	2 (0,8%)
Ácido acetilsalicílico	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Amlodipina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Azatioprina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Sangre y productos relacionados	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)

NOMBRE DE DROGA ATCvet	PLACEBO (T01) (n=83)	CYTOPOINT® (T02, 1,0 mg/kg) (n=162)	TODOS (n=245)
Corticoesteroides (oftálmico)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Clonidina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Ciproheptadina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Epinefrina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Gabapentina	1 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (0,8%)
Aditivos de solución EV	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Metamizol sódico	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Mineralocorticoides	1 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (0,8%)
Fenobarbital	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Soluciones de sales	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Vacuna contra Estafilococos	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)

*Otros tratamientos administrados solo a los perros del grupo placebo (un perro en cada uno) no se enumeran en esta tabla.

REFERENCIAS

- 1 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C863R-US-12-018, Zoetis Inc.
- 2 | 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.
- 3 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C860R-US-14-097, Zoetis Inc.
- 4 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. 7D61W-60-11-B00, Zoetis Inc.
- 5 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C166R-US-13-037, Zoetis Inc.
- 6 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. 4962R-60-11-277, Zoetis Inc.
- 7 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C162W-US-15-105, Zoetis Inc.
- 8 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C362N-US-13-042, Zoetis Inc.
- 9 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C362N-US-14-085, Zoetis Inc.
- 10 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C961R-US-13-051, Zoetis Inc.
- 11 | Murphy K. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2012.
- 12 | Humira: Highlights of Prescribing Information. Available at: <http://www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf>. Accessed July 19, 2011.
- 13 | The Merck Veterinary Manual. Vaccines and Immunotherapy: Introduction. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/192100.htm>. Accessed July 19, 2011.

- 14 | Bammert G, Dunkle B, Fici G, Humphrey W, Shelly J, Teel J, et al. Identification and characterization of anti-canine interleukin-31 neutralizing monoclonal antibodies (abstract). *Vet Dermatol.* 2014;25:404.
- 15 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C863R-US-12-024, Zoetis Inc.
- 16 | Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013 Feb;24(1):48–53.e11-2.
- 17 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C761R-US-12-008, Zoetis Inc.
- 18 | Rugg CA, McCandless EE, Messamore JE, Gonzales AJ. Oclactinib (Apoquel®) inhibits allergen-induced production of interleukin-31 but not interferon-gamma or interleukin-4 in canine Th2 cells. *Vet Dermatol.* 2014;25:389.
- 19 | Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR, Galvan BA, Aleo MM, Mahabir SP, et al. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Vet Dermatol.* 2016 Feb;27(1):34–e10.
- 20 | McCandless EE, Rugg CA, Fici GJ, Messamore JE, Aleo MM, Gonzales AJ. Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2014 Jan 15;157(1-2):42-8.
- 21 | Rugg C, Bammert G, Garcia-Tapia D, Dunham S, Forester N, Fici G, et al. Immunohistochemical evaluation of IL-31 receptor A localization in neuronal and cutaneous tissues of Beagle dogs. *Vet Dermatol.* 2016 May;27 Suppl 1:132.
- 22 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. 7D61R-60-11-B68, Zoetis Inc.
- 23 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C660Z-US-16-127, Zoetis Inc.
- 24 | Schreiber M, Kantimm D, Kirchhoff D, Heimann G, Bhargava AS. Concentrations in serum of IgG, IgM and IgA and their age-dependence in Beagle dogs as determined by a newly developed enzyme-linked-immuno-sorbent-assay (ELISA). *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992 Nov;30(11):775-8.
- 25 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C866W-US-14-086, Zoetis Inc.
- 26 | Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology.* 2010;21:23-31.
- 27 | Prélaud P, Guaguère E, Alhaidari Z, Faivre N, Héripret D, Gayerie A. Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Revue de Médecine Vétérinaire.* 1998;149:1057–64.
- 28 | Willemse T. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *Journal of Small Animal Practice.* 1986;27:771–8.
- 29 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C866C-XC-13-056, Zoetis Inc.
- 30 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. 7462W-60-11-B43, Zoetis Inc.
- 31 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. 7562W-60-11-B02, Zoetis Inc.
- 32 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C866C-XC-14-082, Zoetis Inc.
- 33 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. 16CADDERM02, Zoetis Inc.
- 34 | Datos en archivo, Reporte de estudio No. C481R-US-13-016, Zoetis Inc.

INSERTO DEL PRODUCTO - APOQUEL®



(Tabletas de Oclacitinib)
USO VETERINARIO

Para uso oral en perros solamente

COMPOSICIÓN:
Cada tableta recubierta contiene 3.6 mg de Oclacitinib (como Maleato de Oclacitinib) y se encuentra marcada con las letras "AQ" y "S" en ambos lados.

Oclacitinib es un inhibidor selectivo de las enzimas Janus quinasa (JAK). Puede inhibir la función de varias citoquinas dependientes de la actividad enzimática JAK. Para Oclacitinib, las citoquinas diana son aquellas citoquinas pro-inflamatorias o que tienen una función en la respuesta alérgica/prurito.

INDICACIONES DE USO:

Tratamiento del prurito relacionado con dermatitis alérgica en perros. Tratamiento de las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica en perros de al menos 12 meses.

DOSIFICACIÓN, MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Se recomienda una dosis inicial de APOQUEL tabletas de 0.4 a 0.6 mg Oclacitinib/Kg peso, administrado por vía oral, dos veces al día durante 14 días. Como terapia de mantenimiento (después de los 14 días), se debe administrar la misma dosis (0.4 a 0.6 mg Oclacitinib/ Kg peso) solamente una vez al día. La terapia de mantenimiento a largo plazo debe basarse en una evaluación riesgo-beneficio individual efectuada por el Veterinario responsable. Estas tabletas pueden administrarse con o sin alimento.

Ver la siguiente tabla de dosificación que muestra el número de tabletas necesarias para alcanzar la dosis recomendada. Las tabletas son divisibles por la ranura de separación.

Peso del perro (Kg)	Concentración y número de tabletas a administrar		
	Tableta APOQUEL 3.6 mg	Tableta APOQUEL 5.4 mg	Tableta APOQUEL 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			1 ½
55.0 - 80.0			2

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Conservar fuera del alcance de los niños y animales domésticos.
Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.
Cualquier mitad de tableta restante debe ser colocada de nuevo en el blíster abierto y conservada (máximo de 3 días, luego deberá ser descartado) en el embalaje original de cartón.

CONTRAINDICACIONES:

No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.
No usar en perros de menos de 12 meses de edad o de menos de 3 kg de peso.
No usar en perros con evidencia de inmunosupresión o hiperadrenocorticismos.
No se ha estudiado la efectividad de la droga en perros machos de cría ni en hembras preñadas o en lactancia. Por ausencia de dichos estudios, no se recomienda su uso en estos casos.
Apoquel modula el sistema nervioso y puede incrementar la susceptibilidad ante infecciones y el desarrollo de Papilomas.

ADVERTENCIAS:

No existe un antídoto específico. En caso de signos de sobredosificación en animales, deben tratarse de forma sintomática.
Las observaciones clínicas que fueron consideradas probablemente relacionadas con el tratamiento con Oclacitinib son: alopecia (local), papiloma, dermatitis, eritema, erosiones y costras, "quistes" interdigitales y el edema de las patas.
Apoquel es seguro para el hombre siempre y cuando se sigan las condiciones de uso recomendadas.
El producto puede causar irritación, luego de la manipulación lavar las manos con agua y en caso de contacto accidental con los ojos lavar inmediatamente con abundante agua.
En caso de intoxicación comunicarse con el Centro Nacional de Intoxicaciones y/o acudir de inmediato a urgencias médicas llevando el prospecto del producto.

PRECAUCIONES:

Evitar el contacto con los ojos. No comer, beber o fumar durante el manejo del producto. Lavarse las manos con abundante agua luego de manejar el producto. No reutilizar los envases vacíos. Romperlos y desecharlos según regulación local, evitando la contaminación del medio ambiente.
No depositarlos en lagos o corrientes de agua. No guardar Apoquel junto con alimentos, medicamentos de uso humano, productos de higiene, bebidas y utensilios domésticos.

FORMA DE PRESENTACIÓN:

El producto se comercializa en cajas conteniendo 2 blísteres de 10 tabletas cada uno.

Consulte al Médico Veterinario
Venta bajo receta.

Elaborado por:

Pfizer Italia S.R.L.
63100 Marino del Tronto (AP).
Via del Commercio 25/27 Ascoli Piceno, Italia.

Importado y Distribuido por:

Zoetis Argentina S.R.L.
Fondo de la Legua 1171 - San Isidro - Buenos Aires
D.T.: Marianna Ióppolo MN N° 9008.
■ SENASA Cert. N° 16-134.
Centro Nacional de Intoxicaciones en Argentina:
Tel.: 0800-333-0160.



zoetis

Todas las marcas registradas son propiedad de Zoetis Services LLC o de una empresa vinculada o de una licenciante, salvo indicación en contrario.

© 2017 Zoetis Services LLC. Todos los derechos reservados.

TI-02665