apoquel

3,6 mg | 5,4 mg | 16 mg

(Oclacitinib)

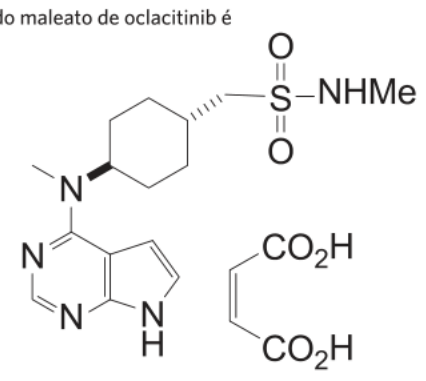
Comprimidos

Para uso oral somente em cães

USO VETERINÁRIO

Descrição: APOQUEL (maleato de oclacitinib) é um inibidor sintético da Janus Quinase (JAK). A composição química do APOQUEL é N-metil[trans-4-(metil- 7H-pirolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino) ciclohexil]metanosulfanamida (2Z)-2- butenodioato.

A estrutura química do maleato de oclacitinib é



Indicações:

Tratamento do prurido associado à dermatites alérgicas em cães. Tratamento das manifestações clínicas de dermatites atópicas em cães.

Dosagem e Administração:

A dose inicial recomendada é de 0,4 a 0,6 mg/Kg de oclacitinib, administrado oralmente, duas vezes ao dia, por 14 dias.

Para a terapia de manutenção (após os 14 dias iniciais), a mesma dose deve ser administrada (0,4 a 0,6 mg/kg), uma vez ao dia. A necessidade da terapia

de manutenção de longa duração deve ser baseada numa avaliação de risco- benefício individual, realizada pelo médico veterinário responsável.

Apoquel pode ser administrado junto com alimento, ou separadamente.

Tabela de Dosagem

	Número de comprimidos a serem administrados		
Peso do Cão (Kg)	Apoquel 3,6 mg	Apoquel 5,4 mg	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 e ½
55,0 – 80,0	—	—	2

Advertências:

APOQUEL não deve ser utilizado em cães com menos de 12 meses de idade. APOQUEL não deve ser utilizado em cães com infecções severas.

APOQUEL pode aumentar a suscetibilidade a infecções, incluindo demodicose, e exacerbar condições neoplásicas.

Este produto não é para uso humano. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

Lavar as mãos imediatamente após manusear os comprimidos.

Em caso de contato acidental com os olhos, enxaguar imediatamente com água ou solução salina por no mínimo 15 minutos e buscar cuidados médicos. Em caso de ingestão acidental, buscar ajuda médica imediatamente.

Precauções:

APOQUEL não deve ser utilizado e animais destinados à reprodução, ou em cadelas prenhes ou lactantes.

O uso de APOQUEL não foi avaliado em combinação com glucocorticóides, ciclosporina, ou outros agentes imunossupressores sistêmicos.

Cães recebendo APOQUEL devem ser monitorados para o desenvolvimento de infecções, incluindo demodicose, e neoplasias.

Reações Adversas:

Controle de Dermatite Atópica

Em estudo cego a campo, para avaliar a eficácia e a segurança do oclacitinib no controle da dermatite atópica em cães, 152 cães tratados com APOQUEL e 147 cães tratados com um placebo foram avaliados para segurança. A maioria dos cães no grupo recebendo o placebo

saiu do estudo até o 16º dia. Reações adversas relatadas (e porcentagem de cães afetados) durante os dias 0 – 16 incluíram diarreia (4,6% APOQUEL, 3,4% placebo), vomito (3,9% APOQUEL, 4,1% placebo), anorexia (2,6% APOQUEL, 0% placebo), novas protuberâncias cutâneas ou subcutâneas (2,6% APOQUEL, 2,7% placebo), e letargia (2,0% APOQUEL, 1,4% placebo). Na maioria dos casos, diarreia, vômito, anorexia e letargia resolveram-se espontaneamente com a continuação do tratamento. Cães recebendo APOQUEL apresentaram uma queda de leucócitos (neutrófilos, eosinófilos e monócitos) e de globulina sérica, e um aumento de colesterol e lipase quando comparados ao grupo recebendo placebo, porém as médias do grupo mantiveram-se dentro da normalidade. Contagens médias de linfócitos do grupo recebendo APOQUEL aumentaram temporariamente no dia 14.

Cães que saíram do estudo cego podiam entrar em um estudo não cego, onde todos os cães receberam APOQUEL. Entre o estudo cego e o não cego, 283 cães receberam pelo menos uma dose de APOQUEL. Destes 283 cães, dois cães saíram do estudo devido a suspeita de reação adversa relacionada ao tratamento: um cão apresentou uma crise intensa de dermatite e piodermite secundária severa após 19 dias recebendo APOQUEL, e um cão desenvolveu demodicose generalizada após 28 dias de tratamento com APOQUEL. Outros dois cães recebendo APOQUEL saíram do estudo devido a suspeita e confirmação de neoplasia maligna, e subsequentemente eutanasiados, incluindo um cão que desenvolveu sinais associados a uma massa cardíaca após 21 dias de tratamento com APOQUEL, e um cão que desenvolveu um mastocitoma Grau III após 60 dias recebendo APOQUEL.

Um cão, dos 147 no grupo recebendo placebo, desenvolveu um mastocitoma Grau I e foi retirado do estudo cego. Outros cães recebendo APOQUEL foram hospitalizados para diagnóstico e tratamento de pneumonia (um cão), hematêmese e hematorréia transitórias (um cão) e cistite com urolitíase (um cão).

Entre os 283 cães que receberam APOQUEL, os seguintes sinais clínicos adicionais foram reportados após o início do tratamento (porcentagem de cães com pelo menos um relato do sinal clinico como uma condição não pré- existente): pioderma (12,0%), protuberância dérmica não especificada (12,)%, otite (9,9%), vômito (9,2%), diarreia (6,0%), histiocitoma (3,9%), cistite (3,5%), anorexia (3,2%), letargia (2,8%), infecção dérmica por fungos (2,5%), pododermatite (2,5%), lipoma (2,1%), polidipsia (1,4%), linfoadenopatia (1,1%), aumento de apetite (1,1%), comportamento agressivo (1,1%), e perda de peso (0,7%).

Controle do Prurido Associado à Dermatite Alérgica

Em um estudo cego a campo, para avaliar a eficácia e a segurança do oclacitinib para o controle do prurido associado à dermatite alérgica em cães, 216 cães tratados com APOQUEL e 220 cães tratados com um placebo foram avaliados para segurança. Durante os 30 dias do estudo, não ocorreram fatalidades ou reações adversas que necessitassem hospitalização. Reações adversas reportadas (e porcentagem de cães afetados) do dia 0 ao dia 7 do estudo incluíram: diarreia (2,3% APOQUEL, 0,9% placebo), vômito (2,3% APOQUEL, 1,8% placebo), letargia (1,8% APOQUEL, 1,4% placebo), anorexia (1,4% APOQUEL, 0% placebo) e polidipsia (1,4% APOQUEL, 0% placebo). Na maior parte dos casos os sinais se resolveram espontaneamente com a continuação do tratamento. Cinco cães do grupo recebendo APOQUEL foram retirados do estudo devido a áreas escurecidas na pele e na pelagem (1 cão); diarreia (1 cão); febre, letargia e cistite (1 cão); coxim inflamado e vômito (1 cão); diarreia, vômito e letargia (1 cão). Cães do grupo tratado com APOQUEL apresentaram leve queda da contagem média da séria branca sanguínea (neutrófilos, eosinófilos e monócitos), mas que se mantiveram dentro dos limites de normalidade. A contagem média de linfócitos dos cães tratados com APOQUEL aumentou no dia 7, mas retornou ao nível pré-tratamento ao final do estudo, sem interrupção da administração de APOQUEL. Houve um aumento de 25% do colesterol sérico dos cães tratados com APOQUEL, porém a média do colesterol manteve-se dentro dos níveis de referência.

Estudo de Campo Continuado

Após completarem os estudos a campo de APOQUEL, 239 cães foram inscritos em um estudo não cego de terapia continuada com APOQUEL, por um período de tempo indeterminado. A média de tempo de duração deste estudo foi de 372 dias (variando de 1 a 610 dias). Destes 239 cães, um desenvolveu demodicose após 273 dias de tratamento com APOQUEL. Um cão desenvolveu placas dérmicas virais pigmentadas após 266 dias de administração de APOQUEL. Um cão desenvolveu broncopneumonia moderadamente severa após 272 dias de tratamento; esta infecção foi resolvida com tratamento antimicrobiano e uma interrupção temporária no tratamento com APOQUEL. Um cão foi eutanasiado após desenvolver ascite abdominal e efusão pleural de etiologia desconhecida, após 450 dias de tratamento com APOQUEL. Seis cães foram eutanasiados devido à suspeita de neoplasias malignas, incluindo neoplasias metastática torácica, metastática abdominal, esplênica, em sino frontal, intracranial, e carcinoma celular transitório, após 17, 120, 175, 49, 142 e 286 dias de administração de APOQUEL, respectivamente. Dois cães desenvolveram mastocitoma Grau II após 52 e 91 dias de tratamento, respectivamente. Um cão desenvolveu linfoma de células B de baixo grau após 392 dias de tratamento. Dois cães desenvolveram adenocarcinoma de glândula apócrina (um dermal, outro de glândula anal) após aproximadamente 210 e 320 dias de administração de APOQUEL. Um cão desenvolveu sarcoma de células fusiformes de cavidade oral de baixo grau, após 320 dias sendo tratado com APOQUEL.

Farmacologia Clínica

Mecanismo de Ação

O oclacitinib inibe a atividade de uma variedade de citocinas pruridogênicas e pró-inflamatórias, assim como de citocinas envolvidas em alergias e que dependem da atividade das enzimas JAK1 ou JAK3. Exerce pouco efeito nas citocinas envolvidas na hematopoiese e que são dependentes da enzima JAK2. O oclacitinib não é um corticosteroide ou um anti-histamínico.

Farmacocinética

Em cães, o maleato de oclacitinib é absorvido bem e rapidamente após administração oral, com tempo médio para atingir o pico de concentração plasmática (T_{max}) de menos de 1 hora. Após a administração oral de 0,4 – 0,6 mg de oclacitinib por Kg para 24 cães, a concentração média (limite de confiança de 90% - LC) máxima (C_{max}) foi 324 (281, 372) ng/mL e a área média sob a curva de concentração plasmática – tempo, de 0 e extrapolada ao infinito (AUC 0-inf) foi 1890 (1690, 2110) ng-hr/mL. O estado prandial dos animais não afeta significantemente a taxa ou extensão da absorção. A biodisponibilidade absoluta do maleato de oclacitinib foi 89%.

A ligação do oclacitinib às proteínas plasmáticas é baixa, com 66,3% - 69,7% de ligação em plasma canino fortificado com concentrações nominais variando de 10 – 1000 ng/mL. O volume de distribuição médio (95% LC) aparente em estado de equilíbrio foi 942 (870, 1014) mL/Kg de peso corporal.

Nos cães, o oclacitinib é metabolizado em múltiplos metabólitos, e um metabólito oxidativo principal foi identificado no plasma e na urina. No geral, a principal rota de excreção é o metabolismo, com contribuições menores da eliminação renal e biliar. A inibição do citocromo canino P450 pelo oclacitinib é mínima com IC_{50} pelo menos 50 vezes maior do que os valores de $C_{máx}$ observados na dose de uso proposta.

A excreção total média (95% LC) do oclacitinib do plasma foi baixa – 316 (237, 396) mL/h/kg de peso corporal (5,3 mL/min/Kg de peso corporal). Após administração IV e oral, o $t_{1/2}$ terminal foi similar com valores médios de 3,5 (2,2, 4,7) e 4,1 (3,1, 5,2) horas, respectivamente.

Eficácia

Controle da Dermatite Atópica

Um estudo duplo cego, controlado, de 112 dias, foi conduzido em 18 hospitais veterinários nos Estados Unidos. O estudo recrutou 299 cães de proprietários particulares, que apresentavam dermatite atópica. Os cães foram randomizados em dois grupos: tratados com APOQUEL (152 cães: dose de 0,4-0,6 mg;kg, duas vezes ao dia por 14 dias, e depois uma vez ao dia) ou tratados com placebo (147 cães: comprimido placebo, administrados da mesma maneira). Durante o estudo, os cães não puderam ser tratados com outras drogas que pudessem afetar a avaliação da eficácia de APOQUEL, como corticosteróides, anti-histamínicos, ou ciclosporina. O sucesso de tratamento do prurido de cada cão foi definido como uma diminuição de pelo menos 2 cm da linha inicial, em uma Escala Visual Análoga (Visual Analog Scale – VAS) de prurido, de 10 cm, avaliado pelo proprietário no dia 28 do estudo. O sucesso do tratamento de lesões de pele foi definido como uma diminuição de 50% do valor inicial do índice de extensão e severidade de dermatite atópica canina (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index – CADESI), avaliado pelo veterinário no dia 28 do estudo. A proporção estimada entre cães do grupo tratado com APOQUEL, cujo tratamento foi considerado um sucesso com base na avaliação de prurido VAS pelo proprietário e com base no valor CADESI avaliado pelo veterinário foi maior e significantemente diferente do grupo tratado como placebo.

Proporção Estimada de Cães com sucesso de tratamento, Dermatite Atópica

Parâmetro de Eficácia	APOQUEL	Placebo	Valor-P
Avaliação VAS – proprietário	0,66 (n=131)	0,04 (n=133)	*p*<0,0001
Avaliação CADESI - Veterinário	0,49 (n=134)	0,04 (n=134)	*p*<0,0001

Comparados ao grupo placebo, os valores médios das avaliações VAS realizadas pelos proprietários (nos dias 1, 2, 7, 14 e 28) e das avaliações CADESI feitas pelos veterinários (nos dias 14 e 28) foram menores (melhores) nos cães do grupo tratado com APOQUEL. No dia 30, 86% (127/147) dos cães do grupo placebo e 15% (23/147) dos cães do grupo APOQUEL saíram do estudo cego, devido à piora dos sinais clínicos, e tiveram a opção de entrar em um estudo não cego e receber o tratamento com APOQUEL. Para os cães que continuaram o tratamento com APOQUEL por além de um mês, a avaliação VAS do proprietário e a avaliação CADESI do veterinário continuaram a melhorar até o final do estudo no Dia 112.

Controle do Prurido Associado à Dermatite Alérgica

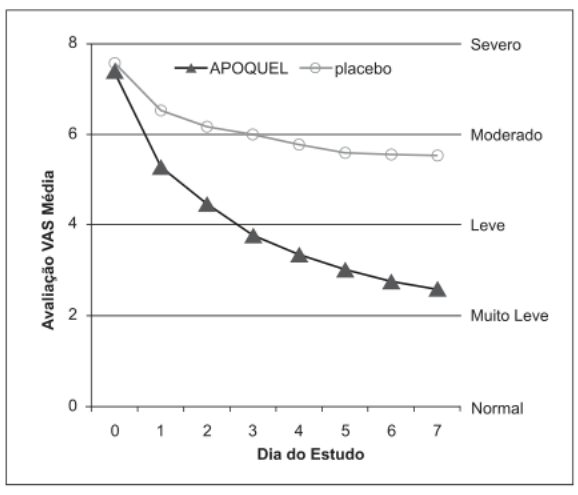
Um estudo duplo cego, controlado, de 30 dias, foi conduzido em 26 hospitais veterinários nos Estados Unidos. O estudo recrutou 436 cães de proprietários particulares, com históricos de dermatite alérgica atribuída a uma ou mais das condições a seguir: dermatite atópica, alergia a pulgas, alergia alimentar, alergia de contato e outras dermatites ou dermatites não especificadas. Os cães foram randomizados em dois grupos: tratados com APOQUEL (216 cães: dose de 0,4-0,6 mg;kg, duas vezes ao dia) ou tratados com placebo (220 cães: comprimido placebo, administrados da mesma maneira). Durante o estudo, os cães não puderam ser tratados com outras drogas que pudessem afetar a avaliação do prurido ou inflamação dérmica, como corticosteróides, anti- histamínicos, ou ciclosporina. O sucesso de tratamento do prurido de cada cão foi definido como uma diminuição de pelo menos 2 cm em relação à linha inicial, em uma Escala Visual Análoga (Visual Analog Scale – VAS) de avaliação de prurido, de 10 cm, avaliado pelo proprietário, em pelo menos 5 dos 7 dias de avaliação. A proporção de cães com sucesso de tratamento foi maior e significantemente diferente no grupo tratado com APOQUEL, em comparação com o grupo placebo.

Avaliação VAS – proprietário, Sucesso de Tratamento, Dermatite Alérgica

Parâmetro de Eficácia	APOQUEL (n=203)	Placebo (n=204)	Valor-P
Proporção Estimada de Cães com Sucesso de Tratamento	0,67	0,29	*p*<0,0001

Após uma semana de tratamento, 86,4% dos cães do grupo APOQUEL, comparados com 42,5% dos cães do grupo placebo, haviam atingido uma redução de 2 cm na avaliação VAS de 10 cm realizada pelos proprietários. Em cada um dos 7 dias, a média das avaliações VAS foi menor nos cães tratados com APOQUEL (vide Figura 1). Os veterinários usaram uma escala VAS de 10 cm para avaliar a dermatite de cada cão. Após uma semana de tratamento, a média das avaliações VAS realizados pelos veterinários, dos cães tratados com APOQUEL, foi 2,2 cm menor (melhora de uma linha inicial de 6,2 cm) comparada à média da avaliação do grupo placebo, que foi 4,9 cm (de uma linha inicial de 6,2 cm). Para os cães que continuaram o tratamento com APOQUEL por além de uma semana, os valores das avaliações VAS dos veterinários continuaram melhorando, até o final do estudo no Dia 30.

Figura 1: Avaliações VAS realizadas pelos proprietários, por tratamento, Dias 0 – 7



Resposta Vacinal:

Em um estudo de resposta vacinal, filhotes de cães de 16 semanas de idade, recebendo a dose de 1,8 mg/Kg de Oclacitinib (3X a dose máxima recomendada), duas vezes ao dia, por 84 dias, apresentaram uma resposta imune adequada (sorologia) à vacinação com vírus inativado da raiva, com vírus vivo modificado da cinomose canina e com vírus vivo modificado da parvovirose canina. Na vacinação com vírus vivo modificado da parainfluenza canina, 6 de 8 cães atingiram resposta sorológica adequada.

Apresentação:

Embalagens com 1, 2, 5 ou 10 cartelas de 10 comprimidos de mesma potência, cada comprimido contendo 3,6 mg, 5,4 mg ou 16 mg de oclacitinib.

Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos. Armazenar em temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C

VENDA SOB PRESCRIÇÃO E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO.

Licenciado no Ministério da Agricultura sob o nº 10.160/2015 em 05/11/2015

Responsável Técnico: Renato Beneduzzi Ferreira CRMV-SP nº1.695

Fabricante:

Pfizer Itália S.R.L.

Via del Commercio 25/27

Marino del Tronto, Ascoli Piceno (AP) Italia

Representante Exclusivo no Brasil, Importador e Distribuidor:

Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda.

Rua Luiz Fernando Rodriguez, 1701 – Campinas - SP

CEP 13064-798

CNPJ nº 43.588.045/0001-31

SAC 0800 011 19 19

PRODUTO IMPORTADO

4208806.00.6