

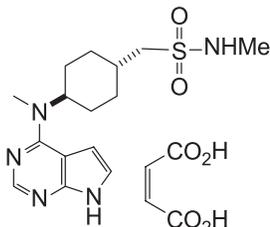
Inmunomodulador

Solamente para administración oral a perros

Precaución: La ley federal (EE. UU.) limita la administración de este medicamento a veterinarios autorizados o su administración por orden de un veterinario autorizado.

Descripción: APOQUEL (oclacitinib maleato) es un inhibidor de la cinasa Jano (JAK). La composición química de APOQUEL es N-metil[trans-4-(metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino) ciclohexil] metanosulfonamida (Z)-2-butenodiato.

La estructura química del oclacitinib maleato es:



Indicaciones: Control de prurito asociado a dermatitis alérgica y control de dermatitis atópica en perros de al menos 12 meses de edad.

Posología y administración: La dosis de APOQUEL (oclacitinib maleato) en comprimidos es de 0.18 mg a 0.27 mg de oclacitinib/lb (0.4 mg a 0.6 mg de oclacitinib/kg) de peso corporal, administrados por vía oral, dos veces al día por hasta 14 días y luego una vez al día para la terapia de mantenimiento. APOQUEL se puede administrar con o sin alimentos.

Tabla de administración

Intervalo de peso (en lb)		Intervalo de peso (en kg)		Cantidad de comprimidos que se deben administrar		
Baja	Alta	Baja	Alta	Comprimidos de 3.6 mg	Comprimidos de 5.4 mg	Comprimidos de 16 mg
6.6	9.9	3.0	4.4	0.5	-	-
10.0	14.9	4.5	5.9	-	0.5	-
15.0	19.9	6.0	8.9	1	-	-
20.0	29.9	9.0	13.4	-	1	-
30.0	44.9	13.5	19.9	-	-	0.5
45.0	59.9	20.0	26.9	-	2	-
60.0	89.9	27.0	39.9	-	-	1
90.0	129.9	40.0	54.9	-	-	1.5
130.0	175.9	55.0	80.0	-	-	2

Advertencias:

No se debe administrar APOQUEL a perros menores de 12 meses (consulte **Seguridad en animales**).

APOQUEL modula el sistema inmunitario.

APOQUEL no se debe administrar a perros con infecciones graves.

APOQUEL puede aumentar la propensión a contraer infecciones, incluida la demodicosis, y la exacerbación de afecciones neoplásicas (consulte **Precauciones, Reacciones adversas, Experiencia posterior a la aprobación y Seguridad en animales**).

Se observaron nuevas afecciones neoplásicas (benignas y malignas) en perros tratados con APOQUEL durante los estudios clínicos y se han informado en el período posterior a la aprobación (consulte **Reacciones adversas y Experiencia posterior a la aprobación**).

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con APOQUEL en perros con antecedentes de infecciones serias recurrentes o demodicosis o neoplasia recurrente (consulte **Reacciones adversas, Experiencia posterior a la aprobación y Seguridad en animales**).

Mantenga APOQUEL en un lugar seguro fuera del alcance de perros, gatos y otros animales para evitar la ingestión o sobredosis accidental.

Advertencias para seres humanos:

Este producto no es para el consumo humano. Mantenga este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Solo debe administrarse a perros. Lávese las manos inmediatamente después de manipular los comprimidos. En caso de entrar en contacto accidental con los ojos, enjuague inmediatamente con agua o solución salina durante al menos 15 minutos, luego consiga atención médica. En caso de ingestión accidental, consiga atención médica de inmediato.

Precauciones:

Los perros que reciben APOQUEL deben vigilarse para detectar si presentan infecciones, incluida la demodicosis y la neoplasia.

El consumo de APOQUEL no ha sido evaluado en combinación con glucocorticoides, ciclosporina u otros inmunodepresores sistémicos.

APOQUEL no se debe administrar a perros de crianza ni a perras preñadas o en etapa de lactancia.

Reacciones adversas:

Control de la dermatitis atópica

En un estudio de campo con enmascaramiento para evaluar la eficacia y seguridad del oclacitinib para el control de la dermatitis atópica en perros, se evaluó la seguridad con 152 perros tratados con APOQUEL y 147 perros tratados con placebo (control con excipiente). La mayoría de los perros en el grupo con placebo se retiró del estudio de 112 días antes del Día 16. Las reacciones adversas informadas (y el porcentaje de perros afectados) durante los Días 0-16 incluyeron diarrea (4.6% con APOQUEL, 3.4% con placebo), vómitos (3.9% con APOQUEL, 4.1% con placebo), anorexia (2.6% con APOQUEL, 0% con placebo), bulto reciente cutáneo o subcutáneo (2.6% con APOQUEL, 2.7% con placebo) y letargo (2.0% con APOQUEL, 1.4% con placebo). En la mayoría de los casos, la diarrea, los vómitos, la anorexia y el letargo se resolvieron de manera espontánea con la administración continua. Los perros que recibieron APOQUEL presentaron disminución de leucocitos (recuentos de neutrófilos, eosinófilos y monocitos) y de globulina sérica, aumento del colesterol y la lipasa en comparación con el grupo con placebo, pero las medias de los grupos permanecieron dentro de los intervalos normales. Los recuentos medios de linfocitos aumentaron de manera transitoria en el Día 14 en el grupo con APOQUEL.

Los perros que se retiraron del estudio de campo con enmascaramiento podían ingresar a un estudio sin enmascaramiento en el que todos los perros recibían APOQUEL. Entre ambos estudios con y sin enmascaramiento, 283 perros recibieron al menos una dosis de APOQUEL. De estos 283 perros, dos perros fueron retirados del estudio debido a sospecha de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento: un perro que presentaba un brote intenso de dermatitis y pioderma secundaria severa después de 19 días de administración de APOQUEL y un perro que presentó demodicosis generalizada después de 28 días de administración de APOQUEL. Se retiró a otros dos perros que recibieron APOQUEL en el estudio debido a sospecha o confirmación de neoplasia maligna y posteriormente fueron sacrificados, incluido un perro que presentó signos asociados a una masa en la base del corazón después de 21 días de administración de APOQUEL y un perro que presentó un tumor de mastocitos de grado III después de 60 días de administración de APOQUEL.

Uno de los 147 perros en el grupo con placebo presentó un tumor de mastocitos de grado I y fue retirado del estudio enmascarado. Otros perros que recibieron APOQUEL fueron hospitalizados por un diagnóstico y tratamiento de neumonía (un perro), presencia transitoria de sangre en vómito y heces (un perro) y cistitis con urolitiasis (un perro).

De los 283 perros que recibieron APOQUEL, los signos clínicos adicionales a continuación se informaron después de comenzar la administración de APOQUEL (porcentaje de perros con al menos un informe del signo clínico como hallazgo sin existencia previa): pioderma (12.0%), bultos dérmicos no especificados (12.0%), otitis (9.9%), vómitos (9.2%), diarrea (6.0%), histiocitoma (3.9%), cistitis (3.5%), anorexia (3.2%), letargo (2.8%), infecciones cutáneas por levaduras (2.5%), pododermatitis (2.5%), lipoma (2.1%), polidipsia (1.4%), linfadenopatía (1.1%), náuseas (1.1%), aumento del apetito (1.1%), agresividad (1.1%) y pérdida de peso (0.7%).

Control del prurito asociado a la dermatitis alérgica

En un estudio de campo con enmascaramiento para evaluar la eficacia y seguridad del oclacitinib para el control del prurito asociado a la dermatitis alérgica en perros, se evaluó la seguridad con 216 perros tratados con APOQUEL y 220 perros tratados con placebo (control con excipiente). Durante el estudio de 30 días, no hubo muertes ni reacciones adversas que requieran cuidado hospitalario. Las reacciones adversas informadas (y el porcentaje de perros afectados) durante los Días 0-7 incluyeron diarrea (2.3% con APOQUEL, 0.9% con placebo), vómitos (2.3% con APOQUEL, 1.8% con placebo), letargo (1.8% con APOQUEL, 1.4% con placebo), anorexia (1.4% con APOQUEL, 0% con placebo) y polidipsia (1.4% con APOQUEL, 0% con placebo). En la mayoría de estos casos, los signos se resolvieron de manera espontánea con la administración continua. Cinco perros del grupo con APOQUEL se retiraron del estudio debido al oscurecimiento de zonas de la piel y el pelaje (1 perro); diarrea (1 perro); fiebre, letargo y cistitis (1 perro); una almohadilla plantar inflamada y vómitos (1 perro); y diarrea, vómitos y letargo (1 perro). Los perros del grupo con APOQUEL presentaron una leve disminución en la media del recuento de glóbulos blancos (recuento de neutrófilos, eosinófilos y monocitos) que permaneció dentro del intervalo normal de referencia. Los recuentos medios de linfocitos de los perros en el grupo con APOQUEL aumentaron el Día 7, pero volvieron a los niveles previos al tratamiento al final del estudio sin interrumpir la administración de APOQUEL. El colesterol sérico aumentó en un 25% en los perros del grupo con APOQUEL, pero el colesterol medio permaneció dentro del intervalo de referencia.

Estudio de campo de continuación

Después de finalizar los estudios de campo de APOQUEL, 239 perros fueron ingresados en un estudio desenmascarado (sin placebo de control) con tratamiento de continuación en el que recibieron APOQUEL durante un período sin restricciones. El tiempo medio en este estudio fue de 372 días (intervalo de 1 a 610 días). De estos 239 perros, un perro presentó demodicosis después de 273 días de administración de APOQUEL. Un perro presentó placas virales dérmicas pigmentadas después de 266 días de administración de APOQUEL. Un perro presentó una bronconeumonía moderadamente grave después de 272 días de administración de APOQUEL; esta infección se resolvió con un tratamiento antimicrobiano y la interrupción temporal de APOQUEL. Se sacrificó a un perro después de que presentó ascitis abdominal y derrame pleural de etiología desconocida después de 450 días de administración de APOQUEL. Se sacrificó a seis perros debido a sospechas de neoplasias malignas: incluida metástasis torácica, metástasis abdominal, esplénica, seno frontal y neoplasias intracraneales, y carcinoma celular transicional después de 17, 120, 175, 49, 141 y 286 días de administración de APOQUEL, respectivamente. Dos perros presentaron un tumor de mastocitos de grado II después de 52 y 91 días de administración de APOQUEL, respectivamente. Un perro presentó linfoma de linfocitos B de bajo grado después de 392 días de administración de APOQUEL. Dos perros presentaron un adenocarcinoma de la glándula apocrina (una dérmica, una en el saco anal) después de aproximadamente 210 y 320 días de administración de APOQUEL, respectivamente. Un perro presentó sarcoma de células fusiformes oral de bajo grado después de 320 días de administración de APOQUEL.

Experiencia posterior a la aprobación (2020):

Los eventos adversos que se presentan a continuación se basan en informes de experiencias adversas con el medicamento posteriores a la aprobación relacionadas con APOQUEL. No se informaron todos los eventos adversos a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVM). No siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia de un evento adverso ni establecer una relación causal con la exposición a un producto mediante estos datos.

Los siguientes eventos adversos informados en perros se enumeran en orden decreciente de frecuencia de notificación.

Vómitos, letargo, anorexia, diarrea, enzimas hepáticas elevadas, dermatitis (es decir, costras, pododermatitis, pioderma), convulsiones, polidipsia y demodicosis.

Se han informado neoplasias benignas, malignas y no clasificadas, masas dérmicas (incluidos papilomas e histiocitomas), linfoma y otros cánceres.

Se han informado muertes (incluidos sacrificios).

Información de contacto:

Para informar sospechas de eventos adversos, o para obtener asistencia técnica o una copia de la Ficha Técnica de Seguridad, póngase en contacto con Zoetis Inc. al número 1-888-963-8471 o visite la página www.zoetis.com.

Para obtener más información acerca de la notificación de experiencias adversas con el medicamento relacionadas con medicamentos para animales, póngase en contacto con la FDA al número 1-888-FDA-VETS o visite la página www.fda.gov/reportanimalae.

Farmacología clínica:

Mecanismo de acción

El oclacitinib inhibe la función de diversas citocinas pruritogénicas y citocinas proinflamatorias, además de las citocinas involucradas en las alergias dependientes de la actividad de las enzimas JAK1 o JAK3. Tiene poco efecto sobre las citocinas involucradas en la hematopoyesis que son dependientes de la JAK2. El oclacitinib no es un corticosteroide ni un antihistamínico.

Farmacocinética

En perros, el oclacitinib maleato es rápidamente absorbido de buena forma después de la administración oral, con un tiempo medio hasta alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas (T_{max}) de menos de una hora. Después de la administración oral de 0.4 mg-0.6 mg de oclacitinib/kg a 24 perros, la concentración máxima (C_{max}) media (límites de confianza [LC] del 90%) fue de 324 (281, 372) ng/mL y el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo media de 0 y extrapolada hasta el infinito ($ABC_{0-\infty}$) fue de 1890 (1690, 2110) ng × h/mL. El estado prandial de los perros no afecta significativamente la tasa ni el grado de absorción. La biodisponibilidad absoluta del oclacitinib maleato fue del 89%.

El oclacitinib tiene una unión baja a las proteínas con una unión del 66.3% al 69.7% en plasma canino fortificado en concentraciones nominales que oscilaron desde 10 ng/mL a 1000 ng/mL. La media aparente (LC del 95%) del volumen de distribución en equilibrio fue de 942 (870, 1014) mL/kg de peso corporal.

El oclacitinib se metaboliza en varios metabolitos del perro y un metabolito oxidativo importante se identificó en plasma y orina. En general, la vía de depuración más importante es el metabolismo, junto con contribuciones menores de eliminación renal y biliar. La inhibición de las enzimas caninas del citocromo P450 por parte del oclacitinib es mínima; las concentraciones inhibitorias (CI_{50}) son 50 veces mayores que los valores de C_{max} observados al recibir esta dosis.

La depuración corporal total media (LC del 95%) del oclacitinib en plasma fue baja, 316 (237, 396) mL/h/kg de peso corporal (5.3 mL/min/kg de peso corporal). Después de la administración intravenosa (I.V.) o oral (PO), la $t_{1/2}$ terminal pareció similar con valores medios de 3.5 (2.2, 4.7) y 4.1 (3.1, 5.2) horas, respectivamente.

Eficacia:

Control de la dermatitis atópica

Un estudio controlado con doble enmascaramiento de 112 días se llevó a cabo en 18 hospitales veterinarios de los EE. UU. El estudio inscribió 299 perros de clientes que presentaban dermatitis atópica. Los perros se aleatorizaron para recibir un tratamiento con APOQUEL (152 perros: comprimidos administrados con una dosis de 0.4 mg/kg-0.6 mg/kg por dosis dos veces al día durante 14 días y luego una vez al día) o placebo (147 perros, control de excipiente, comprimidos administrados con el mismo cronograma). Durante el estudio, no se podía tratar a los perros con otros medicamentos que pudieran afectar la evaluación de la eficacia, como corticosteroides, antihistamínicos o ciclosporina. El éxito del tratamiento de cada perro contra el prurito se definió como una disminución mínima de 2 cm a partir del periodo inicial en una escala análoga visual (EVA) de 10 cm del prurito, evaluada por el dueño, en el Día 28. El éxito del tratamiento para las lesiones cutáneas se definió como una disminución del 50% del puntaje del Índice de extensión e intensidad de la dermatitis atópica canina (CADESI, por sus siglas en inglés) a partir del periodo inicial, según la evaluación de un veterinario, en el Día 28. La proporción calculada de perros con un éxito del tratamiento en el puntaje de EVA del prurito evaluada por el dueño y en el puntaje del CADESI evaluado por el veterinario fue mayor y significativamente diferente en el grupo con APOQUEL en comparación con el grupo con placebo.

Proporción calculada de perros con éxito del tratamiento, dermatitis atópica

Parámetro de eficacia	APOQUEL	Placebo	Valor P
EVA del prurito evaluada por el dueño	0.66 (n=131)	0.04 (n=133)	$p < 0.0001$
CADESI evaluado por el veterinario	0.49 (n=134)	0.04 (n=134)	$p < 0.0001$

En comparación con el grupo con placebo, los puntajes medios de EVA del prurito evaluada por el dueño (en los Días 1, 2, 7, 14 y 28) y los puntajes de CADESI evaluado por el veterinario (en los Días 14 y 28) fueron menores (mejoría) en los perros del grupo con APOQUEL. Al Día 30, un 86% (127/147) de los perros del grupo con placebo y un 15% (23/152) de los perros del grupo con APOQUEL se habían retirado del estudio enmascarado debido a un empeoramiento de los signos clínicos y tuvieron la opción de inscribirse en un estudio desenmascarado para recibir APOQUEL. En los perros que continuaron con el tratamiento con APOQUEL durante más de un mes, las medias de los puntajes de EVA del prurito evaluada por el dueño y los puntajes del CADESI evaluado por el veterinario siguieron mejorando hasta el final del estudio en el Día 112.

Control del prurito asociado a la dermatitis alérgica

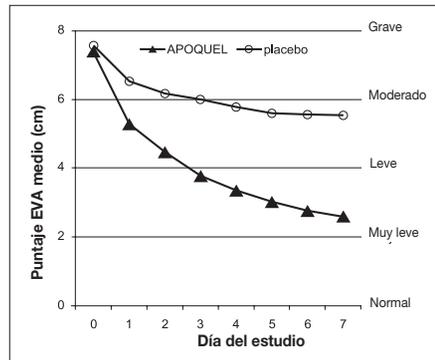
Un estudio controlado con doble enmascaramiento de 30 días se llevó a cabo en 26 hospitales veterinarios de los EE. UU. En el estudio, se inscribió a 436 perros de clientes con antecedentes de dermatitis alérgica atribuida a una o más de las siguientes afecciones: dermatitis atópica, alergia a pulgas, alergia a alimentos, alergia por contacto y dermatitis alérgicas no especificadas/de otro tipo. Los perros se aleatorizaron para recibir un tratamiento con APOQUEL (216 perros: comprimidos administrados con una dosis de 0.4-0.6 mg/kg dos veces al día) o placebo (220 perros: control de excipiente, comprimidos administrados dos veces al día). Durante el estudio, no se debía tratar a los perros con otros medicamentos que pudieran afectar la evaluación del prurito o inflamación dérmica, como corticosteroides, antihistamínicos o ciclosporina. El éxito del tratamiento de cada perro se definió como una disminución mínima de 2 cm a partir del periodo inicial en una escala análoga visual (EVA) de 10 cm del prurito, evaluada por el dueño, en al menos 5 de los 7 días de evaluación. La proporción calculada de perros con un éxito del tratamiento fue mayor y significativamente diferente en el grupo con APOQUEL en comparación con el grupo con placebo.

Éxito en el tratamiento según EVA del prurito evaluada por el dueño, dermatitis alérgica

Parámetro de eficacia	APOQUEL (n=203)	Placebo (n=204)	Valor P
Proporción calculada de perros con éxito del tratamiento	0.67	0.29	$p < 0.0001$

Después de una semana de tratamiento, el 86.4% de los perros del grupo con APOQUEL en comparación con el 42.5% de los perros del grupo con placebo había logrado una reducción de 2 cm en la EVA del prurito de 10 cm evaluada por el dueño. En cada uno de los 7 días, los puntajes medios de la EVA del prurito evaluada por el dueño fueron menores en los perros del grupo con APOQUEL (consulte la Figura 1). Los veterinarios usaron una escala de EVA de 10 cm para evaluar la dermatitis de cada perro. Después de una semana de tratamiento, los puntajes medios de EVA de dermatitis evaluada por el veterinario en los perros del grupo con APOQUEL fue menor con 2.2 cm (mejoría con respecto al valor inicial de 6.2 cm) en comparación con el puntaje medio del grupo con placebo de 4.9 cm (a partir de un valor inicial de 6.2 cm). En los perros que continuaron con el tratamiento con APOQUEL durante más de una semana, los puntajes de dermatitis evaluada por el veterinario siguieron mejorando hasta el final del estudio en el Día 30.

Figura 1: Puntajes de EVA del prurito evaluada por el dueño según el tratamiento durante los Días 0-7



Seguridad en animales:

Margen de seguridad en perros de 12 meses de edad

El oclacitinib maleato se administró a perros Beagle sanos de un año de edad dos veces al día durante 6 semanas, seguido de una dosis al día de oclacitinib durante 20 semanas, con 0.6 mg/kg (1 vez la dosis de exposición máxima, 8 perros), 1.8 mg/kg (3 veces, 8 perros) y 3.0 mg/kg (5 veces, 8 perros) durante 26 semanas. Ocho perros recibieron el placebo (cápsula de gelatina vacía) con la misma pauta posológica. Las observaciones clínicas que se consideraron como probablemente relacionadas con el oclacitinib maleato incluyeron papilomas y un aumento dependiente de la dosis en la cantidad y frecuencia de forunculosis interdigital (quistes) en una o más patas durante el estudio. Las observaciones clínicas adicionales estaban principalmente relacionadas con la forunculosis interdigital e incluyeron dermatitis (alopecia local, eritema, abrasión, formación de costras y edema en las patas) e linfadenopatía de los ganglios periféricos. Los hallazgos microscópicos considerados como relacionados con el oclacitinib maleato incluyeron una disminución en la celularidad (linfoide) en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés), el bazo, el timo, los ganglios linfáticos cervicales y mesentéricos y una disminución de la celularidad de la médula ósea esternal y femoral. Se observó hiperplasia linfoide e inflamación activa crónica en los ganglios linfáticos al drenar las patas afectadas con forunculosis interdigital. Cinco perros tratados con oclacitinib maleato presentaron evidencia microscópica de neumonía intersticial leve. Los hallazgos de patología clínica que se consideraron como relacionados con el oclacitinib maleato incluyeron reducciones leves dependientes de la dosis en los recuentos de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos durante el periodo de dosificación de dos veces al día, con disminuciones en los subconjuntos de leucocitos en linfocitos, eosinófilos y basófilos. Las proteínas totales disminuyeron con el tiempo principalmente debido a la fracción de albumina.

Estudio de respuesta a la vacunación

Se logró una respuesta inmunológica adecuada (serología) a la vacunación inactivada contra la rabia (VR), la vacunación viva modificada contra el virus distemper canino (VDC) y la vacunación viva modificada contra el parvovirus canino (PVC) en ocho cachorros de 16 semanas no tratados previamente con vacunas que recibieron oclacitinib maleato en dosis de 1.8 mg/kg (3 veces la dosis de exposición máxima) dos veces al día durante 84 días. En cuanto al virus de la parainfluenza canina (PIC), <80% (6 de 8) de los perros lograron una respuesta serológica adecuada. Las observaciones clínicas que se consideraron como probablemente relacionadas con el tratamiento con oclacitinib maleato incluyeron agrandamiento de los ganglios linfáticos, forunculosis interdigital, quistes y pododermatitis. Se sacrificó a un perro tratado con oclacitinib maleato (26 semanas de edad) el Día 74 después de que un examen físico revelara que el perro se encontraba en estado febril, letárgico, con membranas mucosas pálidas y sangre franca en las heces. La necropsia reveló neumonía de corta duración y evidencia de linfadenitis crónica de los ganglios linfáticos mesentéricos. Durante la fase de recuperación de tres meses de este estudio, se sacrificó a un perro tratado con oclacitinib maleato (32 semanas de edad) el Día 28 debido a signos clínicos que incluyeron agrandamiento de los ganglios linfáticos preescapulares, epifora bilateral, letargo, disnea leve y fiebre. El perro presentó un recuento elevado de glóbulos blancos (GB). La necropsia reveló lesiones coherentes con septicemia secundaria a la inmunosupresión. La hiperplasia de la médula ósea fue coherente con la respuesta a la septicemia.

Margen de seguridad en perros de 6 meses de edad

Un margen de seguridad del estudio en perros de 6 meses fue interrumpido después de cuatro meses debido a la aparición de neumonía bacteriana e infecciones de sarna por demodex en perros de los grupos de tratamiento con dosis alta (3 veces y 5 veces), que recibieron oclacitinib 1.8 mg/kg y 3.0 mg/kg dos veces al día durante todo el estudio.

Condiciones de almacenamiento:

APOQUEL se debe almacenar a una temperatura ambiente controlada de entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F) con desviaciones de hasta 15 °C y 40 °C (59 °F y 104 °F).

Presentación:

APOQUEL en comprimidos contiene 3.6 mg, 5.4 mg o 16 mg de oclacitinib como oclacitinib maleato por comprimido. Los comprimidos de cada concentración se empaquetan en frascos con 100 y 250 unidades. Cada comprimido tiene una ranura y está marcado con AQ y una S, M o L que corresponde a las distintas concentraciones del comprimido en ambos lados.

Aprobado por la FDA según la NADA n.º 141-345.

zoetis

Distribuido por:
Zoetis Inc.
Kalamazoo, MI 49007
Revisado: Diciembre de 2020
40033180A&P

apoquel[®] chewable (oclacitinib chewable tablet)

3,6 mg 5,4 mg 16 mg

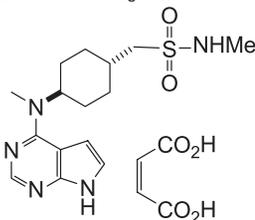
Inmunomodulador

Solamente para administración oral a perros

Precaución: La ley federal limita el uso de este medicamento por un veterinario autorizado o con una orden de este.

Descripción: APOQUEL MASTICABLE (comprimido masticable de oclacitinib) es un inhibidor sintético de la JAK (del inglés *Janus Kinase*, cinasa Jano). La composición química del maleato de oclacitinib es N-metil-1-[trans-4-(metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ilamino) ciclohexil]metanosulfonamida (2Z)-2-butenedioato.

La estructura química del oclacitinib maleato es la siguiente:



Indicaciones: Control del prurito asociado a la dermatitis alérgica y control de la dermatitis atópica en perros de al menos 12 meses de edad.

Posología y administración: La dosis de APOQUEL MASTICABLE (comprimido masticable de oclacitinib) es de 0.18 mg a 0.27 mg de oclacitinib/lb (de 0.4 mg a 0.6 mg de oclacitinib/kg) por peso corporal. Se administra por vía oral dos veces al día durante un máximo de 14 días y, luego, se administra una vez al día como tratamiento de mantenimiento.

Tabla de administración

Intervalo de peso (en lb)		Intervalo de peso (en kg)		Cantidad de comprimidos que se deben administrar		
Bajo	Alto	Bajo	Alto	Comprimidos de 3.6 mg	Comprimidos de 5.4 mg	Comprimidos de 16 mg
6.6	9.9	3.0	4.4	0.5	-	-
10.0	14.9	4.5	5.9	-	0.5	-
15.0	19.9	6.0	8.9	1	-	-
20.0	29.9	9.0	13.4	-	1	-
30.0	44.9	13.5	19.9	-	-	0.5
45.0	59.9	20.0	26.9	-	2	-
60.0	89.9	27.0	39.9	-	-	1
90.0	129.9	40.0	54.9	-	-	1.5
130.0	175.9	55.0	80.0	-	-	2

Advertencias:

APOQUEL MASTICABLE no se debe utilizar en perros de menos de 12 meses de edad (consulte la sección **Seguridad en animales**).

APOQUEL MASTICABLE modula el sistema inmunitario.

APOQUEL MASTICABLE no se debe utilizar en perros que presenten infecciones graves.

APOQUEL MASTICABLE puede aumentar la propensión a contraer infecciones, incluida la demodicosis, y la exacerbación de afecciones neoplásicas (consulte las secciones **Precauciones, Reacciones adversas, Experiencia posterior a la aprobación y Seguridad en animales**).

Se observaron nuevas afecciones neoplásicas (benignas y malignas) en perros que recibieron tratamiento con FCT (del inglés *Film-Coated Tablets*, comprimidos recubiertos con película) de oclacitinib durante estudios clínicos, los cuales se informaron en el período posterior a la aprobación (consulte las secciones **Reacciones adversas y Experiencia posterior a la aprobación**).

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de APOQUEL MASTICABLE en perros con antecedentes de infecciones graves recurrentes o demodicosis o neoplasia recurrentes (consulte las secciones **Reacciones adversas, Experiencia posterior a la aprobación y Seguridad en animales**).

Mantenga APOQUEL MASTICABLE en un lugar seguro fuera del alcance de perros, gatos y otros animales con el fin de evitar la exposición accidental al producto o una sobredosis.

Advertencias para seres humanos:

Este producto no es para el consumo humano. Mantenga este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Solo debe administrarse a perros. Lávese las manos inmediatamente después de manipular los comprimidos. En caso de contacto accidental con los ojos, enjuague inmediatamente con agua o solución salina durante al menos 15 minutos, luego, busque atención médica. En caso de consumo accidental, busque atención médica de inmediato.

Precauciones:

Se debe monitorear a los perros que reciben APOQUEL MASTICABLE a fin de detectar la aparición de infecciones, incluidas la demodicosis y neoplasias.

Aún no se ha evaluado el uso de APOQUEL MASTICABLE en combinación con glucocorticosteroides, ciclosporina u otros agentes inmunodepresores sistémicos.

No se debe administrar APOQUEL MASTICABLE a perros cachorros ni a perras gestantes o lactantes.

Reacciones adversas:

Se determinó la seguridad de APOQUEL MASTICABLE mediante datos de farmacocinética, en los que se compararon los comprimidos recubiertos con película de oclacitinib con APOQUEL MASTICABLE (consulte la sección **Farmacología clínica**).

Control de la dermatitis atópica

En un estudio de campo con enmascaramiento para evaluar la efectividad y la seguridad de oclacitinib con el fin de controlar la dermatitis atópica en perros, se evaluó la seguridad en 152 perros que recibieron tratamiento con los FCT de oclacitinib y en 147 perros que recibieron tratamiento con placebo (control con excipiente). La mayoría de los perros en el grupo con placebo se retiró del estudio de 112 días antes del Día 16. Entre las reacciones adversas que se informaron (y el porcentaje de perros afectados) entre el Día 0 y el Día 16, se incluyeron diarrea (un 4.6% con los FCT de oclacitinib y un 3.4%

con el placebo), vómitos (un 3.9% con los FCT de oclacitinib y un 4.1% con el placebo), pérdida total del apetito (un 2.6% con los FCT de oclacitinib y un 0% con el placebo), aparición de bultos cutáneos o subcutáneos (un 2.6% con los FCT de oclacitinib y un 2.7% con el placebo) y letargo (un 2.0% con los FCT de oclacitinib y un 1.4% con el placebo). En la mayoría de los casos, la diarrea, los vómitos, la pérdida total del apetito y el letargo se resolvieron de manera espontánea con la administración continua. Se observó una disminución de glóbulos blancos (recuento de neutrófilos, eosinófilos y monocitos) y de la globulina sérica en los perros que recibieron FCT de oclacitinib, así como un aumento del colesterol y la lipasa en comparación con el grupo que recibió el placebo, pero las medias de los grupos se mantuvieron dentro del intervalo normal. Los recuentos medios de linfocitos aumentaron transitoriamente en el Día 14 en el grupo que recibió FCT de oclacitinib.

Los perros que fueron retirados del estudio de campo con enmascaramiento se incluyeron en un estudio sin enmascaramiento en el que todos los perros recibieron FCT de oclacitinib. Entre el estudio con enmascaramiento y sin enmascaramiento, 283 perros recibieron al menos una dosis de los FCT de oclacitinib. De estos 283 perros, dos fueron retirados a causa de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento: un perro presentó una reagudización grave de la dermatitis y pioderma secundario grave después de 19 días de administración de los FCT de oclacitinib, mientras que el otro perro presentó demodicosis generalizada después de 28 días de administración de los FCT de oclacitinib. Se retiró del estudio a otros dos perros que recibían los FCT de oclacitinib a causa de una neoplasia maligna sospechada o confirmada y, posteriormente, se les practicó la eutanasia, incluido un perro que presentó signos asociados a una masa en la base del corazón después de 21 días de administración de los FCT de oclacitinib; asimismo, otro perro presentó un tumor de mastocitos de grado III después de 60 días de administración de los FCT de oclacitinib.

Uno de los 147 perros en el grupo con placebo presentó un tumor de mastocitos de grado I y fue retirado del estudio con enmascaramiento. Otros perros que recibían los FCT de oclacitinib fueron hospitalizados por un diagnóstico y tratamiento de neumonía (un perro), presencia transitoria de sangre en el vómito y las heces (un perro) y cistitis con cálculos en el tracto urinario (un perro).

De los 283 perros que recibieron los FCT de oclacitinib, los signos clínicos adicionales que se indican a continuación se informaron después de comenzar la administración de los FCT de oclacitinib (porcentaje de perros para los que se informó, al menos, un signo clínico como hallazgo no preexistente): pioderma (12.0%), bultos dérmicos no especificados (12.0%), otitis (9.9%), vómitos (9.2%), diarrea (6.0%), histiocitoma (3.9%), cistitis (3.5%), pérdida total del apetito (3.2%), letargo (2.8%), candidosis cutánea (2.5%), pododermatitis (2.5%), lipoma (2.1%), polidipsia (1.4%), linfadenopatía (1.1%), náuseas (1.1%), aumento del apetito (1.1%), agresividad (1.1%) y pérdida de peso (0.7%).

Control del prurito asociado a la dermatitis alérgica

En un estudio de campo con enmascaramiento para evaluar la efectividad y la seguridad del oclacitinib con respecto al control del prurito asociado a la dermatitis alérgica en perros, se evaluó la seguridad con 216 perros que recibieron el tratamiento con FCT de oclacitinib y con 220 perros que recibieron el tratamiento con placebo (control con excipiente). Durante el estudio de 30 días, no hubo muertes ni reacciones adversas que requieran cuidado hospitalario. Entre las reacciones adversas que se informaron (y el porcentaje de perros afectados) entre el Día 0 y el Día 7, se incluyeron diarrea (un 2.3% con los FCT de oclacitinib y un 0.9% con el placebo), vómitos (un 2.3% con los FCT de oclacitinib y un 1.8% con el placebo), letargo (un 1.8% con los FCT de oclacitinib y un 1.4% con el placebo), pérdida total del apetito (un 1.4% con los FCT de oclacitinib y un 0% con el placebo) y polidipsia (un 1.4% con los FCT de oclacitinib y un 0% con el placebo). En la mayoría de estos casos, los signos se resolvieron de manera espontánea con la administración continua. Se retiró a cinco perros del grupo que recibía los FCT de oclacitinib por las siguientes causas: oscurecimiento en zonas de la piel y el pelo (1 perro); diarrea (1 perro); fiebre, letargo y cistitis (1 perro); inflamación de la almohadilla y vómitos (1 perro); y diarrea, vómitos y letargo (1 perro). Los perros del grupo que recibía los FCT de oclacitinib presentaron una leve disminución de los recuentos medios de glóbulos blancos (recuento de neutrófilos, eosinófilos y monocitos), que se mantuvieron dentro del intervalo de referencia normal. El recuento medio de linfocitos de los perros del grupo que recibía los FCT de oclacitinib aumentó en el Día 7; sin embargo, volvió a los niveles previos al tratamiento al final del estudio sin interrupción de la administración de los FCT de oclacitinib. El colesterol sérico aumentó en un 25% en los perros del grupo que recibía los FCT de oclacitinib, pero el colesterol medio se mantuvo dentro del intervalo de referencia.

Estudio de campo de continuación

Después de finalizar los estudios de campo sobre los FCT de oclacitinib, se incluyó a 239 perros en un estudio de tratamiento de continuación sin enmascaramiento (sin control con placebo), en el que recibieron FCT de oclacitinib durante un período indefinido. El tiempo medio en este estudio fue de 372 días (intervalo de 1 a 610 días). De estos 239 perros, un perro presentó demodicosis después de 273 días de administración de los FCT de oclacitinib. Un perro presentó placas víricas dérmicas pigmentadas después de 266 días de administración de los FCT de oclacitinib. Un perro presentó una bronconeumonía moderadamente grave después de 272 días de administración de los FCT de oclacitinib; esta infección se curó con un tratamiento antimicrobiano y la interrupción temporal de la administración de los FCT de oclacitinib. Se aplicó eutanasia a un perro después de que presentó ascitis abdominal y derrame pleural de etiología desconocida después de 450 días de administración de los FCT de oclacitinib. Se aplicó la eutanasia a seis perros debido a sospecha de neoplasias malignas, incluidas neoplasias metastásicas torácicas; metastásicas abdominales; esplénicas; del seno frontal; intracraneales; y carcinoma urotelial después de 17, 120, 175, 49, 141 y 286 días de administración de los FCT de oclacitinib, respectivamente. Dos perros presentaron un tumor de mastocitos de grado II después de 52 y 91 días de administración de los FCT de oclacitinib, respectivamente. Un perro presentó linfoma de células B de escasa malignidad después de 392 días de la administración de los FCT de oclacitinib. Dos perros presentaron adenocarcinoma de glándulas apocrinas (uno dérmico y otro del saco anal) después de aproximadamente 210 y 320 días de administración de los FCT de oclacitinib, respectivamente. Un perro presentó sarcoma de células fusiformes oral de escasa malignidad después de 320 días de la administración de los FCT de oclacitinib.

Experiencia posterior a la aprobación (2020):

Los eventos adversos que se presentan a continuación se basan en informes de experiencias adversas con el medicamento posteriores a la aprobación relacionadas con los FCT de oclacitinib. No se informaron todos los eventos adversos a la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Medicamentos)/CVM (del inglés *Center of Veterinary Medicine*, Comité de Medicina Veterinaria). No siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia de un evento adverso ni establecer una relación causal con la exposición a un producto mediante estos datos.

Los siguientes eventos adversos informados en perros se enumeran en orden decreciente de frecuencia de notificación.

Vómitos, letargo, pérdida del apetito, diarrea, aumento de las enzimas hepáticas, dermatitis (es decir, costras, pododermatitis, pioderma), convulsiones, polidipsia y demodicosis.

Se han informado neoplasias benignas, malignas y no clasificadas, masas dérmicas (incluidos papilomas e histiocitomas), linfoma y otros tipos de cáncer.

Se han informado muertes (incluida la eutanasia).

Información de contacto:

Para informar sospechas de eventos adversos, obtener asistencia técnica o solicitar una copia de la Ficha técnica de seguridad, comuníquese con Zoetis Inc. al número 1-888-963-8471 o visite la página www.zoetis.com.

Para obtener más información acerca de la notificación de experiencias adversas con el medicamento relacionadas con medicamentos para animales, comuníquese con la FDA al número 1-888-FDA-VETS o visite la página www.fda.gov/reportanimalae.

Farmacología clínica:

Mecanismo de acción

El oclacitinib inhibe la función de una variedad de citocinas pruritogénicas y citocinas proinflamatorias, además de las citocinas relacionadas con las alergias dependientes de la actividad de las enzimas JAK1

o JAK3. Tiene poco efecto sobre las citocinas relacionadas con la hematopoyesis que son dependientes de la JAK2. El oclacitinib no es un corticoesteroide ni un antihistamínico.

Farmacocinética

Se llevó a cabo un estudio de farmacocinética para comparar la biodisponibilidad de APOQUEL MASTICABLE con los FCT de oclacitinib. Se demostró bioequivalencia (BE) para el grado de exposición entre APOQUEL MASTICABLE y los FCT de oclacitinib con el cociente medio geométrico para el área bajo la curva desde cero hasta el último punto temporal de muestreo ($ABC_{0-\text{último}}$) de 1.03 y el intervalo de confianza (IC) del 90% dentro del rango aceptable de 0.80 a 1.25. Sin embargo, no se demostró BE para la concentración máxima (C_{max}), con un cociente medio geométrico de 0.86 y un IC del 90% de 0.78 a 0.95, fuera del rango aceptable de 0.8 a 1.25. En función de las simulaciones, de acuerdo con el esquema posológico, es probable que las pequeñas diferencias en los valores de la C_{max} entre APOQUEL masticable y los FCT de oclacitinib después de la primera dosis sean mínimas en estado de equilibrio.

En perros, el oclacitinib se absorbe de manera eficaz y rápida después de la administración oral, con un tiempo medio hasta las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) inferior a las 2 horas. Después de la administración oral de una dosis única de 5.4 mg de APOQUEL MASTICABLE a 42 perros, la C_{max} media fue de 292 ng/ml y el área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 y extrapolada al infinito ($ABC_{0-\infty}$) fue de 2570 ng h/ml.

El oclacitinib muestra una baja unión a las proteínas, con una unión de entre el 66.3% y el 69.7% en plasma canino fortificado con concentraciones nominales que varían entre 10 y 1000 ng/ml. La media aparente (CL del 95%) del volumen de distribución en estado de equilibrio fue de 942 (870, 1014) ml/kg de peso corporal.

La depuración corporal total media (CL del 95%) del oclacitinib en plasma fue baja: 316 (237, 396) ml/h/kg de peso corporal (5.3 ml/min/kg de peso corporal). Después de la administración intravenosa y por vía oral, la semivida terminal pareció ser similar, con valores medios de 3.5 (entre 2.2 y 4.7) y 4.1 (entre 3.1 y 5.2) horas, respectivamente.

En perros, el oclacitinib se metaboliza en varios metabolitos, y se identificó un metabolito oxidativo principal en el plasma y la orina. En general, la vía de depuración más importante es el metabolismo, junto con contribuciones menores de eliminación renal y biliar. La inhibición de las enzimas caninas del citocromo P450 por parte del oclacitinib es mínima; las concentraciones inhibitorias (CI_{50}) son 50 veces mayores que los valores de C_{max} observados al recibir esta dosis.

Efectividad:

Se determinó la efectividad de APOQUEL MASTICABLE mediante datos farmacocinéticos en los que se compararon los FCT de oclacitinib con APOQUEL MASTICABLE (consulte la sección **Farmacología clínica**).

No se cumplió la bioequivalencia para el IC inferior del 90% de la concentración máxima (C_{max}), lo que puede disminuir la velocidad de inicio de la efectividad de APOQUEL MASTICABLE en la primera dosis o en la transición desde el uso de los FCT de oclacitinib.

Control de la dermatitis atópica

Un estudio controlado con doble enmascaramiento de 112 días se llevó a cabo en 18 hospitales veterinarios de los EE. UU. En el estudio, se inscribió a 299 perros con dermatitis atópica de clientes. Se asignó aleatoriamente a los perros al tratamiento con los FCT de oclacitinib (152 perros: comprimidos administrados a dosis de 0.4 y 0.6 mg/kg dos veces al día durante 14 días y, luego, una vez al día) o placebo (147 perros: control con excipiente, comprimidos administrados con el mismo cronograma). Durante el estudio, no se podía tratar a los perros con otros medicamentos que pudieran afectar la evaluación de la efectividad, como corticosteroides, antihistamínicos o ciclosporina. El éxito del tratamiento de cada perro contra el prurito se definió como una disminución mínima de 2 cm a partir del período inicial en una escala visual analógica (EVA) de 10 cm del prurito, según la evaluación del dueño, en el Día 28. El éxito del tratamiento contra las lesiones cutáneas se definió como una disminución del 50% del puntaje del CADESI (del inglés *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*, Índice de extensión e intensidad de la dermatitis atópica canina) a partir del período inicial, según la evaluación de un veterinario, en el Día 28. La proporción calculada de perros con éxito del tratamiento con respecto a la puntuación de la EVA del prurito evaluada por el dueño y en la puntuación del CADESI evaluado por el veterinario fue mayor y significativamente diferente en el grupo de los FCT de oclacitinib en comparación con el grupo de placebo.

Proporción calculada de perros con éxito del tratamiento, dermatitis atópica

Parámetro de eficacia	FCT de oclacitinib	Placebo	Valor P
EVA del prurito evaluada por el dueño	0.66 (n = 131)	0.04 (n = 133)	$p < 0.0001$
CADESI evaluado por un veterinario	0.49 (n = 134)	0.04 (n = 134)	$p < 0.0001$

En comparación con el grupo de placebo, las puntuaciones medias de la EVA del prurito evaluada por el dueño (en los Días 1, 2, 7, 14 y 28) y las puntuaciones del CADESI evaluado por el veterinario (en los Días 14 y 28) fueron menores (mejoraron) en los perros del grupo que recibía FCT de oclacitinib. Para el Día 30, un 86% (127/147) de los perros del grupo con placebo y un 15% (23/152) de los perros del grupo con FCT de oclacitinib había sido retirado del estudio con enmascaramiento debido a un empeoramiento de los signos clínicos, y tuvieron la opción de que se los inscribiera en un estudio sin enmascaramiento para recibir FCT de oclacitinib. En el caso de los perros que continuaron el tratamiento con los FCT de oclacitinib durante más de un mes, la media de las puntuaciones de la EVA del prurito evaluada por el dueño y de las puntuaciones del CADESI evaluado por el veterinario continuaron mejorando hasta el final del estudio en el Día 112.

Control del prurito asociado a la dermatitis alérgica

Un estudio controlado con doble enmascaramiento de 30 días se llevó a cabo en 26 hospitales veterinarios de los EE. UU. En el estudio, se inscribió a 436 perros (de clientes) con antecedentes de dermatitis alérgica atribuida a una o más de las siguientes afecciones: dermatitis atópica, alergia a pulgas, alergia a alimentos, alergia por contacto y dermatitis alérgicas no especificadas/de otro tipo. Se asignó aleatoriamente a los perros al tratamiento con los FCT de oclacitinib (216 perros: comprimidos administrados a una dosis de entre 0.4 y 0.6 mg/kg dos veces al día) o placebo (220 perros: control con excipiente, comprimidos administrados dos veces al día). Durante el estudio, no se debía tratar a los perros con otros medicamentos que pudieran afectar la evaluación del prurito o la inflamación dérmica, como corticosteroides, antihistamínicos o ciclosporina. El éxito del tratamiento de cada perro se definió como una disminución mínima de 2 cm a partir del período inicial en una escala visual analógica (EVA) de 10 cm del prurito, evaluada por el dueño, en al menos 5 de los 7 días de evaluación. La proporción calculada de perros con éxito del tratamiento fue mayor y significativamente diferente para el grupo de los FCT de oclacitinib en comparación con el grupo de placebo.

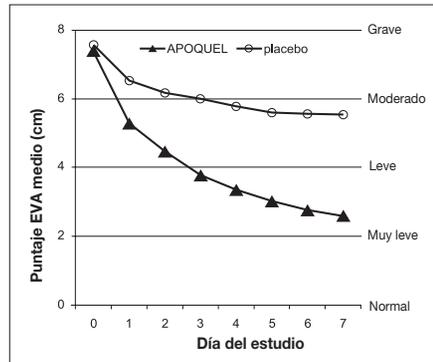
Éxito en el tratamiento según la EVA del prurito evaluada por el dueño, dermatitis alérgica

Parámetro de eficacia	FCT de oclacitinib (n = 203)	Placebo (n = 204)	Valor P
Proporción calculada de perros con éxito del tratamiento	0.67	0.29	$p < 0.0001$

Después de una semana de tratamiento, el 86.4% de los perros del grupo con FCT de oclacitinib, en comparación con el 42.5% de los perros del grupo de placebo, presentó una reducción de 2 cm en la EVA del prurito evaluada por el dueño de 10 cm. En cada uno de los 7 días, las puntuaciones medias de la EVA del prurito evaluada por el dueño fueron inferiores en los perros del grupo con FCT de oclacitinib

(consulte la Figura 1). Los veterinarios usaron una escala de la EVA de 10 cm para evaluar la dermatitis de cada perro. Después de una semana de tratamiento, la puntuación media de la dermatitis en la EVA evaluada por un veterinario para los perros del grupo con FCT de oclacitinib fue inferior, con 2.2 cm (mejoría con respecto al valor inicial de 6.2 cm) en comparación con la puntuación media del grupo con placebo, de 4.9 cm (a partir de un valor inicial de 6.2 cm). En el caso de los perros que continuaron en el tratamiento con FCT de oclacitinib durante más de una semana, las puntuaciones de la dermatitis evaluada por un veterinario continuaron mejorando hasta el final del estudio en el Día 30.

Figura 1: Puntajes de EVA del prurito evaluada por el dueño según el tratamiento durante los Días 0-7



Apetitosidad

En un estudio de campo bien controlado que se realizó en EE. UU., en el que se administraron 1,662 dosis de APOQUEL MASTICABLE a 120 perros, un total de 1,522 dosis (91.6%) fueron aceptadas voluntariamente en un plazo de 5 minutos. De las 140 dosis no consumidas después de 5 minutos, 134 dosis (8%) se administraron con ayuda (con golosinas de comida o mediante introducción del comprimido en el hocico), mientras que 6 dosis (0.4%) no se consumieron.

Seguridad en animales:

Margen de seguridad en perros de 12 meses de edad

Se administró oclacitinib maleato a perros Beagle sanos de 1 año de edad dos veces al día durante 6 semanas, seguido de una dosis al día durante 20 semanas de 0.6 mg/kg (una vez la dosis de exposición máxima, en 8 perros), 1.8 mg/kg (tres veces, en 8 perros) y 3.0 mg/kg (cinco veces, en 8 perros) de oclacitinib durante 26 semanas. Ocho perros recibieron el placebo (cápsula de gelatina vacía) con la misma pauta posológica. Las observaciones clínicas que se consideraron como probablemente relacionadas con el oclacitinib maleato incluyeron papilomas y un aumento dependiente de la dosis en la cantidad y la frecuencia de forunculosis interdigital (quistes) en una o más patas durante el estudio. Las observaciones clínicas adicionales estaban principalmente relacionadas con la forunculosis interdigital e incluyeron dermatitis (alopecia local, eritema, abrasión, formación de costras y edema en las patas) y linfadenopatía de los ganglios periféricos. En los hallazgos microscópicos considerados como relacionados con el oclacitinib maleato, se incluyeron una disminución en la celularidad (linfoide) en el GALT (del inglés *Gut-Associated Lymphoid Tissue*, tejido linfoide asociado al intestino), el bazo, el timo, los ganglios linfáticos cervicales y mesentéricos, y una disminución de la celularidad de la médula ósea esternal y femoral. Se observó hiperplasia linfoide e inflamación activa crónica en los ganglios linfáticos al drenar las patas afectadas por forunculosis interdigital. Cinco perros tratados con oclacitinib maleato presentaron evidencia microscópica de neumonía intersticial leve. Los hallazgos de patología clínica que se consideraron como relacionados con el oclacitinib maleato incluyeron reducciones leves dependientes de la dosis en los recuentos de hemoglobina, hematocritos y reticulocitos durante el período de dosificación de dos veces al día, con disminuciones en los subconjuntos de leucocitos en linfocitos, eosinófilos y basófilos. Las proteínas totales disminuyeron con el tiempo principalmente debido a la fracción de albumina.

Estudio de respuesta a la vacunación

Se logró una respuesta inmunológica adecuada (serología) a la vacunación inactivada contra la rabia (VR), la vacuna con virus modificada contra el distemper canino (VDC) y la vacuna con virus vivos modificada contra el parvovirus canino (PVC) en ocho cachorros de 16 semanas no tratados previamente con vacunas que recibieron oclacitinib maleato en dosis de 1.8 mg/kg (tres veces la dosis de exposición máxima) dos veces al día durante 84 días. En cuanto a la vacuna con virus vivos modificada contra la parainfluenza canina (PIC), <80% (6 de 8) de los perros lograron una respuesta serológica adecuada. Las observaciones clínicas que se consideraron como probablemente relacionadas con el tratamiento con oclacitinib maleato incluyeron agrandamiento de los ganglios linfáticos, forunculosis interdigital, quistes y pododermatitis. Se aplicó la eutanasia a un perro tratado con oclacitinib maleato (26 semanas de edad) el Día 74 después de que un examen físico revelara que el perro se encontraba en estado febril, letárgico, con membranas mucosas pálidas y sangre fresca en las heces. La necropsia reveló la presencia de neumonía de corta duración y evidencia de linfadenitis crónica de los ganglios linfáticos mesentéricos. Durante la fase de recuperación de 3 meses de este estudio, se aplicó la eutanasia a un perro tratado con oclacitinib maleato (32 semanas de edad) el Día 28 debido a signos clínicos que incluyeron agrandamiento de los ganglios linfáticos preescapulares, lagrimeo bilateral, letargo, disnea leve y fiebre. El perro presentó un recuento elevado de glóbulos blancos (GB). La necropsia reveló lesiones coherentes con septicemia secundaria a la inmunosupresión. La hiperplasia de la médula ósea fue coherente con la respuesta a la septicemia.

Margen de seguridad en perros de 6 meses de edad

Un margen de seguridad del estudio en perros de 6 meses fue interrumpido después de 4 meses debido a la aparición de neumonía bacteriana e infecciones de sarna generalizada por demodex en perros de los grupos de tratamiento con dosis altas (tres veces y cinco veces), los cuales recibieron oclacitinib de 1.8 mg/kg y 3.0 mg/kg dos veces al día durante todo el estudio.

Condiciones de almacenamiento:

Se debe almacenar APOQUEL MASTICABLE a una temperatura ambiente controlada de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F) con variaciones de entre 15 °C y 40 °C (de 59 °F a 104 °F).

Presentación:

Los comprimidos de APOQUEL MASTICABLE contienen 3.6 mg, 5.4 mg o 16 mg de oclacitinib como maleato de oclacitinib por comprimido. Los comprimidos masticables de cada concentración se presentan en frascos de 100 y 250 unidades. Cada comprimido masticable tiene forma pentagonal y presenta ranuras en ambos lados, además de un descriptor de la dosis (S, M o L) grabado en bajo relieve en un lado sobre la línea de la ranura. Las marcas S (pequeño), M (mediano) y L (grande) corresponden a los comprimidos con concentraciones de 3.6 mg, 5.4 mg y 16 mg, respectivamente.

Aprobado por la FDA bajo la solicitud de NADA (del inglés *New Animal Drug Application*, Registro de Nuevos Medicamentos para Animales) n.º 141-555

zoetis

Distribuido por:
Zoetis Inc.
Kalamazoo, MI 49007

Abril del 2023
40034485A&P