

apoque
oclacitinib

MONOGRAFIA TÉCNICA

PARA OS ANIMAIS. PELA SAÚDE. POR VOCÊ.

zoetis

APOQUEL (oclacitinib) é uma nova terapia inibidora da Janus quinase (JAK) que foi desenvolvida globalmente com indicação para o tratamento de prurido associado às dermatites alérgicas, incluindo o controle da dermatite atópica (DA) em cães de 12 meses de vida ou mais.

zoetis

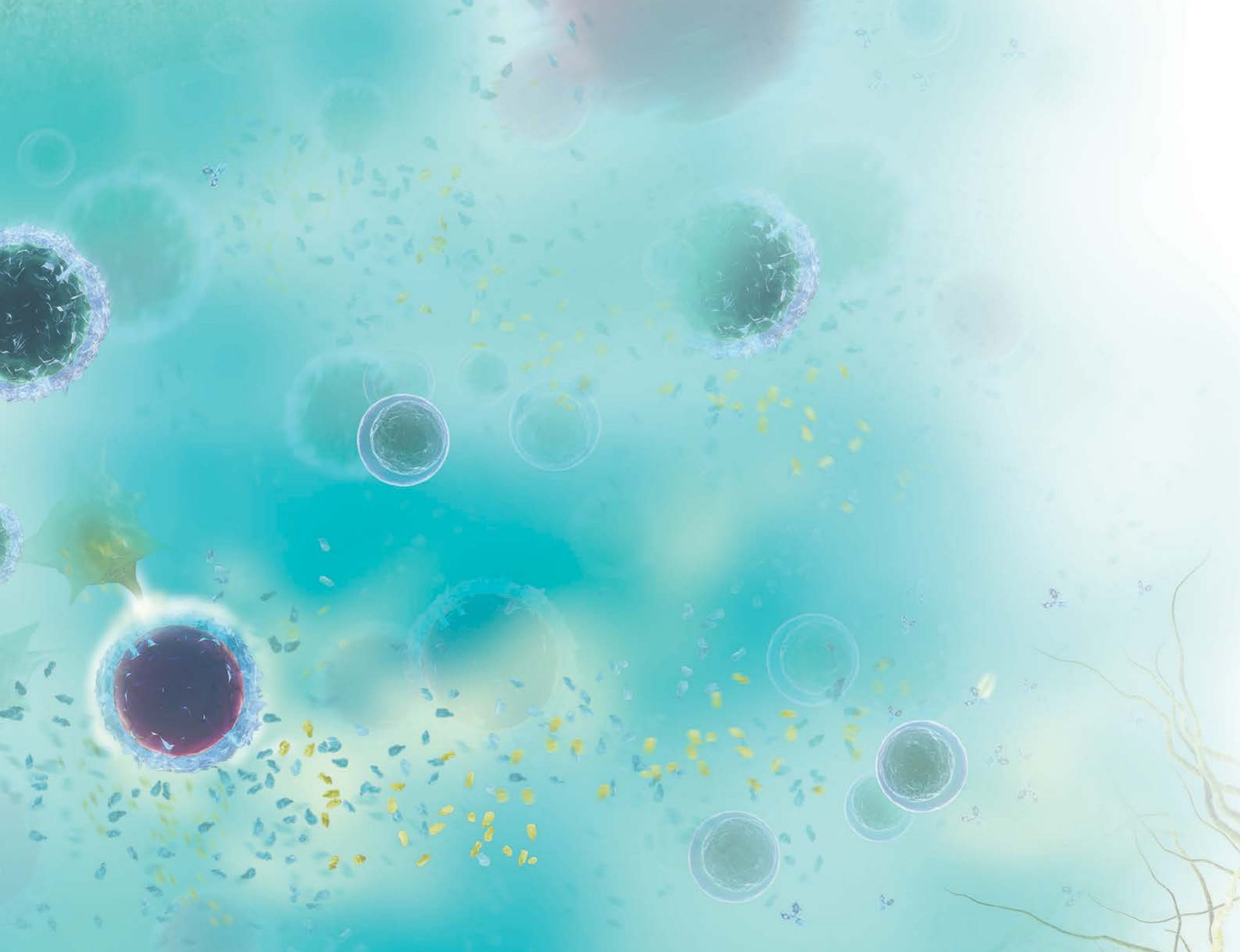
© 2013 Zoetis Inc. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de Zoetis Inc., suas afiliadas e/ou licenciadas.

APOQUEL® (oclacitinib) é marca registrada de Zoetis.

Conteúdo

1 INTRODUÇÃO	5
2 A CIÊNCIA DA COCEIRA E DA DOENÇA ALÉRGICA CUTÂNEA	7
Prurido no Cão	9
Neuroimunologia: Uma Nova Perspectiva Sobre a Coceira	9
Entendendo a Estimulação da Coceira em Nível Molecular: O Papel das Enzimas Janus Quinase (JAK)	14
Ramificações Clínicas da Coceira Crônica	15
3 UMA NOVA ABORDAGEM PARA A TERAPIA DA COCEIRA	17
Abordagem Tradicional de Tratamento de Condições Alérgicas Cutâneas nos Cães e Dermatite Atópica Canina	17
Citocinas como Alvos Terapêuticos para Coceira Aguda e Crônica	19
4 APOQUEL (oclacitinib) - INFORMAÇÕES BÁSICAS	21
Sumário do Produto	21
Posologia e Apresentação	23
5 APOQUEL (oclacitinib) FARMACOLOGIA	25
Mecanismo de Ação de APOQUEL (oclacitinib)	26
Estudos Laboratoriais Avaliando os Efeitos Farmacológicos <i>In Vivo</i> de APOQUEL (oclacitinib) em Cães	28
Ausência de Interferência em Exames Diagnósticos	32
6 APOQUEL (oclacitinib) EFICÁCIA	35
Prurido Associado à Dermatite Alérgica em Cães	36
Dermatite Atópica Canina	42
7 APOQUEL (oclacitinib) SEGURANÇA	51
Segurança nos Estudos Clínicos de Campo	52
Estudos de Segurança em Laboratório	54
Vacinação e APOQUEL	56
8 APÊNDICES	59
Apêndice 1: Escala Analógica Visual (EAV) para Proprietários de Pets	60
Apêndice 2: Escala Analógica Visual (EAV) para Veterinários	61
Apêndice 3: Índice de Extensão e Intensidade da Dermatite Atópica Canina - 2 (CADESI-02)	62
Apêndice 4: Lista de Terapias Usadas Concomitantemente	63
REFERÊNCIAS	66



1 | Introdução

A DOENÇA ALÉRGICA CUTÂNEA é um dos motivos mais comuns de consultas de cães ao veterinário.¹ O prurido, ou coceira, é a apresentação típica em cães com doença alérgica. Os atos de arranhar, lamber, esfregar, bem como outros comportamentos que estão associados à doença alérgica e atópica são um grande fator motivador para os proprietários saírem em busca de tratamento para seus cães alérgicos.

Pelo fato de que a coceira é uma preocupação muito importante para os proprietários de cães, eliminá-la enquanto se tenta identificar a causa subjacente é um objetivo terapêutico primordial para os veterinários que tratam cães alérgicos. Há várias razões para isto, não apenas médicas mas também práticas.

Arranhar-se em consequência de coceira pode resultar em:

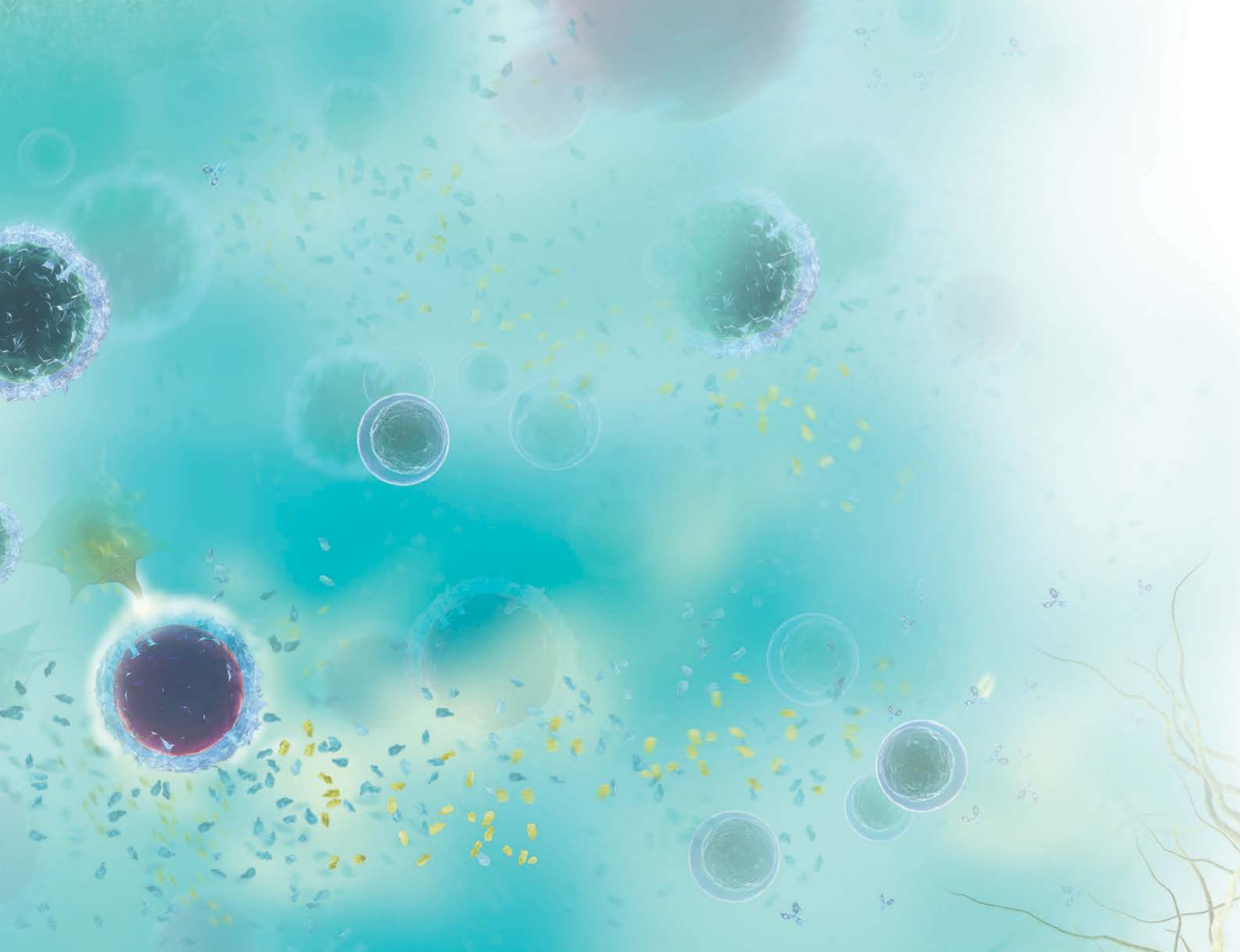
- Irritação e danos adicionais à pele com possibilidade de infecção secundária
- Redução da função de barreira da pele, permitindo maior exposição a alérgenos e estímulo contínuo da reação imune ao alérgeno
- Uma redução drástica na qualidade de vida do cão e de sua família, inclusive: interrupção do sono do cão e do proprietário, diminuição das interações normais entre o pet e os membros da família, e diminuição do interesse em brincar por parte do cão

As atuais opções terapêuticas disponíveis para os veterinários para o

tratamento do prurido em cães devido a doenças alérgicas e atópica cutâneas não são ideais; muitas apresentam pouca eficácia e outras apresentam desvantagens clínicas significativas podendo causar impactos negativos adicionais na qualidade de vida do cão e de sua família. Novas pesquisas detalhando a fisiopatologia da doença alérgica cutânea abriram caminho para tratamentos novos e mais direcionados que oferecem eficácia rápida sem vários dos múltiplos impactos sistêmicos dos glicocorticoides. Estas novas terapias têm potencial para transformar a forma de tratamento agudo e em longo prazo de condições alérgicas cutâneas em cães por:

- Facilitar o diagnóstico correto desde a primeira consulta
- Melhorar a aceitação do proprietário quanto às recomendações de tratamento e sua disposição de tratar o animal
- Eliminar o impacto negativo do tratamento sobre a qualidade de vida do cão e do proprietário do pet

Os cientistas da Zoetis foram os pioneiros nas pesquisas sobre a neuroimunologia da doença alérgica em cães. Esta abordagem científica inovadora levou à descoberta de APOQUEL (oclitinib), uma nova terapia direcionada para o tratamento da doença alérgica e atópica cutânea em cães de mais de 12 meses de vida, que oferece alívio rápido da coceira, controla a inflamação sem causar vários dos efeitos colaterais dos glicocorticoides, podendo ser utilizada por períodos prolongados. ▪



2 | A Ciência da Coceira e da Doença Alérgica Cutânea

NESTE CAPÍTULO

Prurido no Cão

Neuroimunologia: Uma Nova Perspectiva sobre a Coceira

Entendendo o Estímulo da Coceira em Nível Molecular: O Papel das Enzimas

Janus Quinase (JAK)

Ramificações Clínicas da Coceira Crônica

PRURIDO NO CÃO

A coceira é uma das queixas mais comuns de proprietários que trazem seus cães a uma clínica veterinária, e os veterinários estão bastante familiarizados com o seu tratamento. No entanto, informações científicas descritas recentemente promovem uma mudança radical na forma com que os pets que sofrem de coceira são tratados.

Prurido é definido como uma “sensação desagradável que causa um desejo de se arranhar”.² A coceira, assim como a dor, é um dos mecanismos básicos de defesa do corpo. Uma função biológica fundamental da coceira é alertar o animal sobre a presença de toxinas potencialmente nocivas ou outros riscos, como insetos transmissores de doenças, e para estimular um reflexo que visa a se livrar destes riscos. A coceira pode se manifestar de forma aguda, como o reflexo de espantar moscas ou outros parasitas. Contudo, a coceira crônica, como a dor, pode acabar se autoperpetuando, tornando-se patológica em si.

A coceira crônica necessita de mais que tratamento sintomático, exigindo uma avaliação diagnóstica minuciosa para identificar a causa subjacente, além de terapia multimodal para controlar seus efeitos insidiosos.

NEUROIMUNOLOGIA: UMA NOVA PERSPECTIVA SOBRE A COCEIRA

Atualmente, a coceira é considerada como o resultado de uma interface complexa entre o sistema nervoso e o sistema imunológico, e o prurido é visto como uma percepção fisiológica baseada em rotas dentro desta rede de neurônios sensoriais.



2 | A Ciência da Coceira e da Doença Alérgica Cutânea

A coceira é atualmente considerada como resultante de uma interação complexa entre o sistema nervoso e o sistema imunológico. Entender a bioquímica desta interação cria a oportunidade de desenvolver novas terapias, direcionadas à fonte da coceira e sem os efeitos multissistêmicos dos glicocorticoides.

Entender a bioquímica desta interação gera novas oportunidades terapêuticas de criar tratamentos antiprurido direcionados.

O atual conhecimento da biopatologia da coceira e do processo inflamatório começa com a exposição e absorção transepidérmica de alérgenos através da epiderme de um paciente que pode apresentar um defeito de barreira (Figura 1).

O prurido ou coceira resulta do estímulo de fibras nervosas não mielinizadas localizadas na pele na junção entre a derme e a periderme, e dentro da epiderme. Uma variedade de moléculas diferentes liberadas pelas células na pele está entre os fatores bioquímicos mais importantes causadores de coceira pela estimulação destas fibras nervosas. Também sabemos que foram identificadas vias nervosas específicas na periferia e na medula espinhal que exclusivamente transmitem sensações pruriginosas (Figura 2).³

Historicamente, a histamina tem sido considerada como o principal mediador bioquímico da coceira e da inflamação. A histamina é um dos mediadores mais facilmente reconhecidos e amplamente pesquisados no prurido. Histamina pré-formada está presente em grandes quantidades na maioria dos grânulos dos mastócitos e, após a ativação celular, é liberada no tecido circundante, onde causa prurido através dos receptores de H1 nas fibras nervosas.⁴

Experimentalmente, a histamina pode causar prurido intenso; contudo, seu papel na maioria das apresentações clínicas de doença alérgica cutânea não causa tanto impacto. Embora anti-histamínicos sejam úteis para reduzir o prurido em condições urticariformes, coceira induzida puramente pela histamina em casos de alergia é rara na prática clínica.



Figura 1 | Alérgenos atravessando a epiderme - Diagrama esquemático de um alérgeno penetrando nas camadas celulares da epiderme.

Mais recentemente, outros mediadores, como as citocinas, demonstraram desempenhar uma função neste processo.⁵ Citocinas são moléculas sinalizadoras de proteínas que células como linfócitos e queratinócitos produzem e usam para comunicação intercelular. As citocinas transmitem suas informações ao se ligarem a receptores específicos na membrana celular, causando uma reação biológica. Depois de se ligar ao seu receptor na membrana celular, a citocina dispara vias intracelulares específicas, sendo que uma delas é a via da JAK. Na pele, as citocinas regulam processos agudos e crônicos como o estímulo neuronal da coceira e a inflamação. A interleucina (IL)-31 foi identificada como uma das citocinas responsáveis pela coceira em cães. Outras interleucinas consideradas envolvidas na mediação do prurido são a IL-2 e a IL-6.^{6,7}

A IL-31 foi identificada como um dos principais mediadores da coceira canina.

A histamina na maioria dos casos de doença alérgica cutânea não causa relativamente nenhum impacto significativo. Mais recentemente, outros mediadores, como as citocinas, demonstraram desempenhar uma função fundamental neste processo.

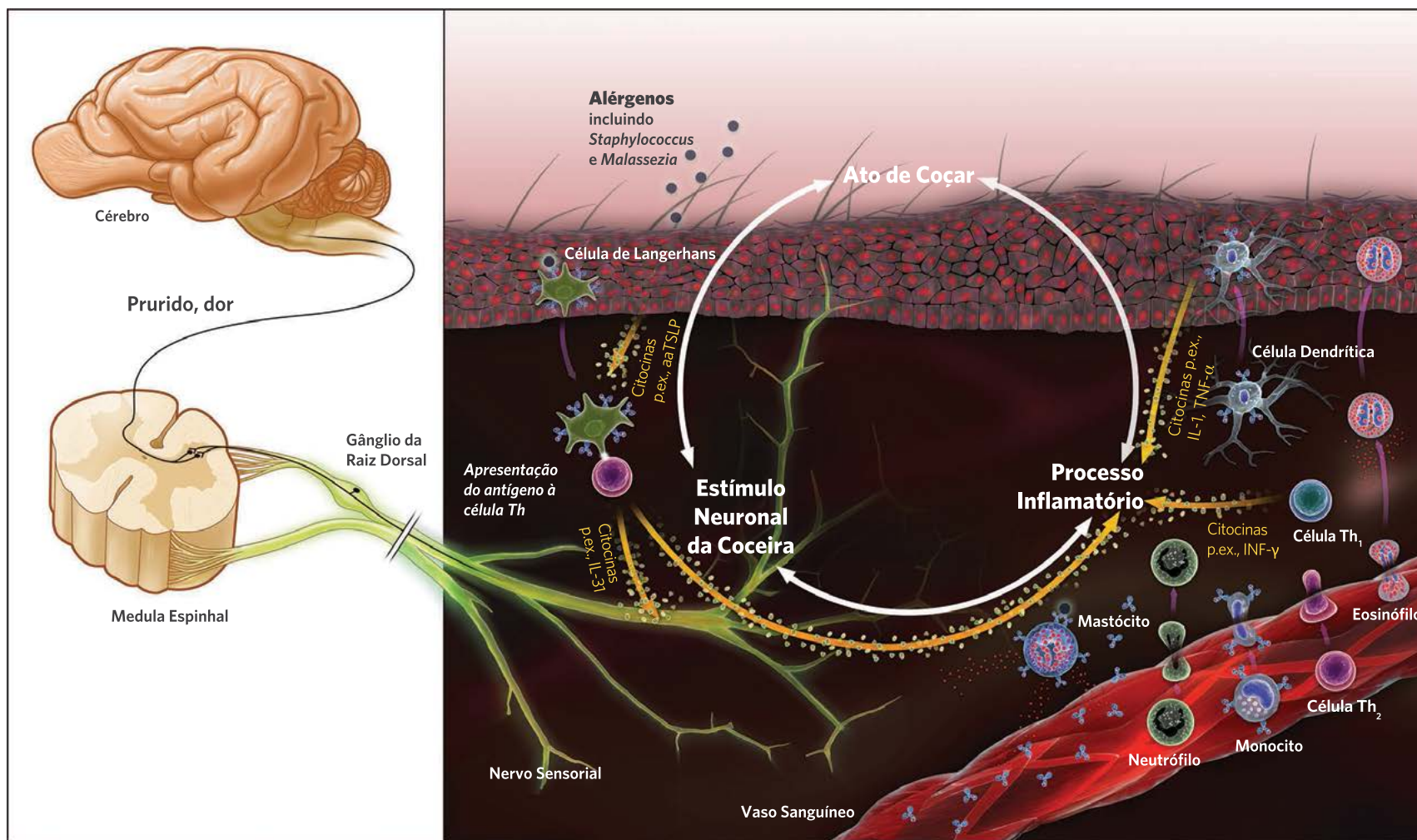


Figura 2 | Componente neuronal da coceira - Diagrama esquemático dos componentes celulares e moleculares do processo da coceira. A inflamação leva à liberação de mediadores de coceira, como citocinas, quimiocinas e neuropeptídeos. Os mediadores da coceira estimulam os receptores nos neurônios sensoriais específicos da coceira, que retransmitem sinais através da medula espinhal para as regiões do cérebro envolvidas na coceira.

A BIOPATOLOGIA DO ESTÍMULO DA COCEIRA

Mas como a coceira é estimulada em nível celular e molecular?

A dermatite atópica (DA) canina pode servir como modelo para isto.

O processo é constituído de 3 passos básicos:

- 1. SENSIBILIZAÇÃO** a um alérgeno e preparação do sistema imunológico
- 2. HIPERSENSIBILIDADE** após re-exposição ao alérgeno e reação biológica que resulta em prurido e inflamação
- 3. PROGRESSÃO** devido ao estímulo crônico

PASSO 1: SENSIBILIZAÇÃO

Sensibilização é o passo inicial na doença alérgica (Figura 3).³ Cães portadores de DA podem apresentar uma barreira cutânea comprometida. Este defeito de barreira permite a travessia de alérgenos provenientes do ambiente. O corpo reconhece os alérgenos como entidades estranhas e os apresenta ao sistema imunológico em um processo complexo, porém bem compreendido.

A sensibilização, que é o primeiro passo da dermatite alérgica, ocorre quando os alérgenos atravessam a epiderme e são apresentados ao sistema imunológico ainda não estimulado no linfonodo.

Os componentes do processo de sensibilização são os seguintes:

- Depois que o alérgeno atravessa a pele, a célula de Langerhans, uma célula dendrítica virgem da pele, captura, fagocita e envolve antigenicamente o alérgeno em sua superfície

- A célula dendrítica então migra para o linfonodo de drenagem local e apresenta o alérgeno a um linfócito T auxiliar não ativado (Th_0). As células dendríticas ativam os linfócitos T auxiliares e as polarizam para um fenótipo T auxiliar 2 (Th_2) resultando na produção de citocinas como a IL-4 e a IL-13

- Estas citocinas agem como mensageiros de proteínas que estimulam a ativação das células vizinhas

- IL-4 e IL-13 estimulam os linfócitos dos linfonodos transformando-os em plasmócitos, que secretam anticorpos (IgE) alérgeno-específicos

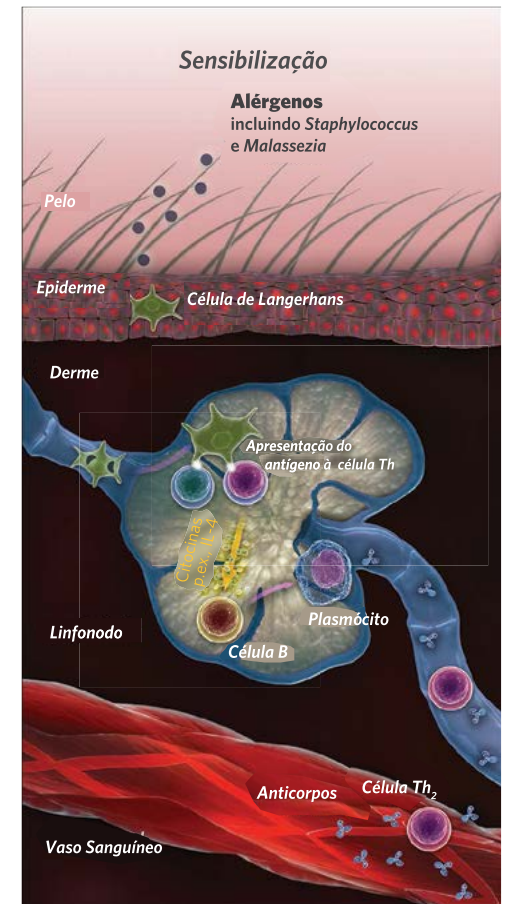


Figura 3 | Sensibilização ao Alérgeno - Diagrama do processo de sensibilização na iniciação da coceira. Vide texto para uma descrição detalhada.

- Os linfócitos Th2 ativados entram na circulação e viajam até a pele guiados pelas quimiocinas
- Anticorpos IgE alérgeno-específicos entram na circulação, viajam para outros tecidos, e se ligam à superfície dos mastócitos e basófilos na pele, bem como das células de Langerhans

O cão agora está “sensível” ao alérgeno, e seu sistema imunológico está agora “preparado” e pronto para causar uma reação alérgica na próxima vez em que encontrar o alérgeno.

PASSO 2: RE-EXPOSIÇÃO AO ANTÍGENO RESULTA EM HIPERSENSIBILIDADE, CAUSANDO INFLAMAÇÃO E COCEIRA

Mediante a re-exposição, o alérgeno se liga a IgE alérgeno-específicas na célula de Langerhans e é apresentado às células Th2 da derme. As células Th2 são então ativadas para produzir mais citocinas, como a IL-31, IL-4 e IL-13 localmente na derme. A IL-31 se liga a receptores em neurônios sensoriais especializados na pele chamados de “neurônios seletivos à coceira”, estimulando a transmissão de um impulso nervoso para o cérebro através do gânglio da raiz dorsal na medula espinhal. O cão responde arranhando-se e demonstrando outros comportamentos de prurido. O alérgeno também se liga a IgE alérgeno-específicas na superfície dos mastócitos cutâneos. Os mastócitos degranulam e liberam outros mediadores inflamatórios, incluindo histamina, serotonina e substância P, além de outras citocinas. Ocorre uma inflamação associada à alergia aguda tornando a pele avermelhada, sensível, edemaciada e quente.

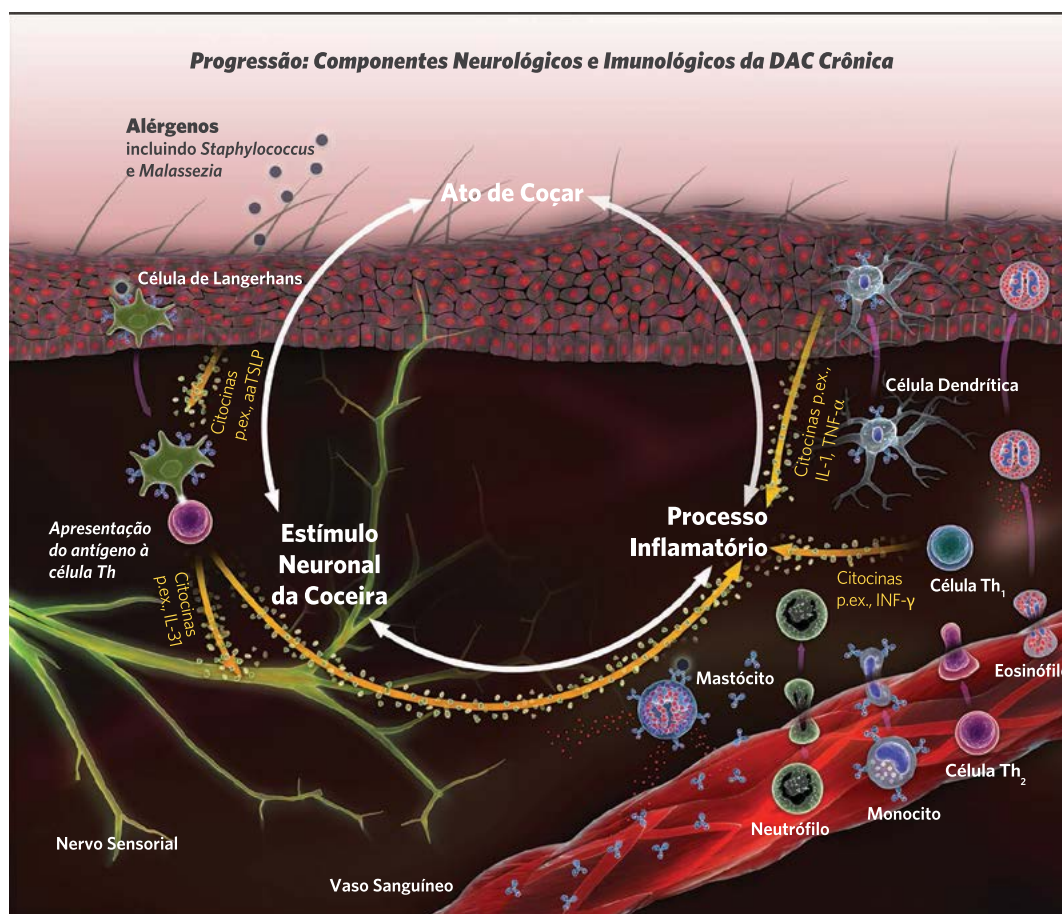


Figura 4 | Progressão da coceira alérgica – Diagrama da progressão da coceira. Vide texto para uma descrição detalhada.

2 | A Ciência da Coceira e da Doença Alérgica Cutânea

Durante uma reação de hipersensibilidade, citocinas pruridogênicas como a IL-31 são produzidas e se ligam a receptores de neurônios especializados na pele. Isto envia um sinal para o cérebro que manda o cão se coçar.

Esta interface entre o sistema imunológico e o sistema nervoso proporciona a base de nosso entendimento sobre a neuroimunologia da coceira.

PASSO 3: A PROGRESSÃO DA DOENÇA ALIMENTA O CICLO DA COCEIRA, RESULTANDO EM ALTERAÇÕES CRÔNICAS NA PELE

Comportamentos de arranhar, esfregar, lamber e outros que indicam prurido causam ainda mais danos à pele. Bactérias, fungos e alérgenos produzem mais inflamação, e outras células entram na pele (Figura 4). A pele fica mais espessa e a barreira cutânea se deteriora. Isto resulta em um ciclo inexorável de coceira-arranhadura-coceira (Figura 5).

Uma vez que este ciclo se inicia, pode ser difícil interrompê-lo, e os cães podem se apresentar várias e várias vezes para tratamento de sua condição alérgica juntamente com efeitos secundários como infecções cutâneas bacterianas.

ENTENDENDO O ESTÍMULO DA COCEIRA EM NÍVEL MOLECULAR: O PAPEL DAS ENZIMAS JAK

Há 4 tipos de enzimas JAK: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 (Figura 6). As enzimas JAK se encontram na região intracelular dos receptores de citocinas em diversos tecidos do corpo, inclusive na pele e no sistema nervoso periférico e central. JAK1 é a forma isoenzimática que está mais intimamente associada

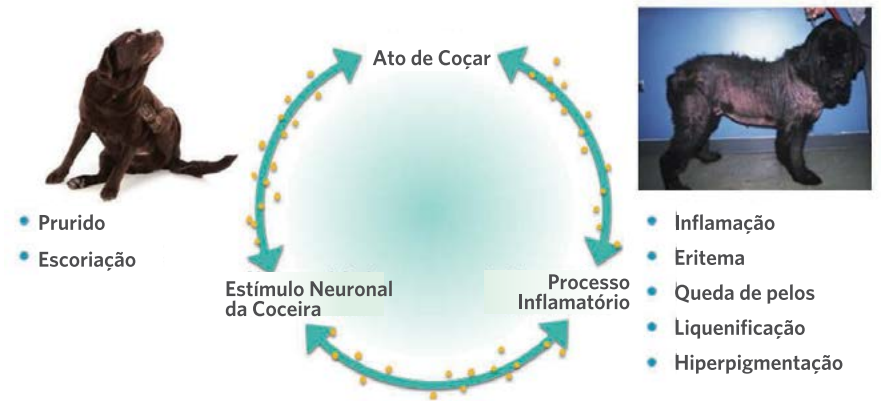


Figura 5 | Impacto clínico da desregulação de citocinas - Sinais clínicos associados à desregulação de citocinas.

a processos pró-alérgicos, pruridogênicos e pró-inflamatórios mediados pela IL-2, IL-4, IL-13 e IL-31.

Cada receptor de citocina possui pares (ou até trios) de enzimas do tipo JAK. Se a IL-31 é a chave para a sinalização da coceira nos cães, qual papel as enzimas JAK desempenham neste processo? As enzimas JAK são elementos fundamentais na cascata bioquímica que ocorre dentro da célula e gera o sinal de coceira.

Os dois diagramas a seguir descrevem como as citocinas se ligam à superfície de uma célula e ativam a via JAK-STAT (STAT - transdutores de sinais e ativadores de transcrição), causando o prurido e a inflamação que são os sinais típicos da doença alérgica (Figuras 7 e 8). Vamos explicar como isto acontece.

Em um cão atópico, quando a IL-31 se liga aos receptores na superfície dos neurônios sensoriais, isto desencadeia vias intracelulares dentro das células nervosas que são mediadas por enzimas JAK. As enzimas JAK ativadas acionam as proteínas STAT para induzir a transcrição genética no núcleo da

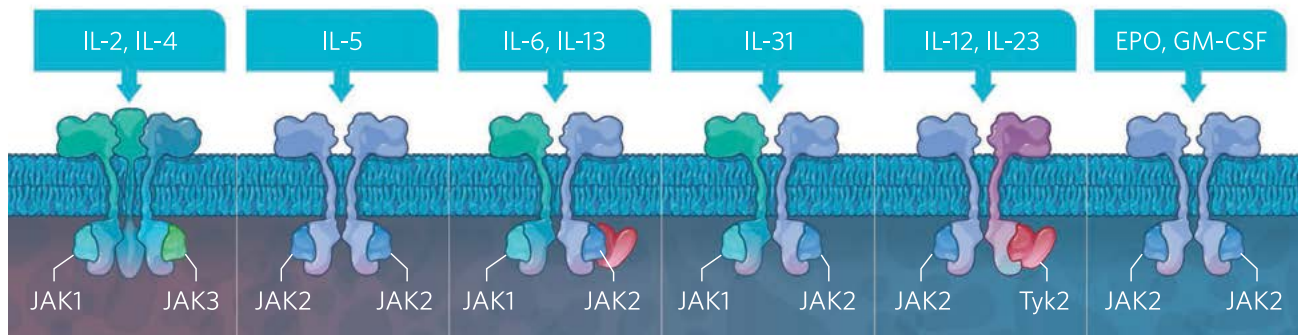


Figura 6 | Formação de Pares da JAK e Estimulo de Citocinas – Diagrama esquemático mostrando a disposição de enzimas JAK nos receptores de citocinas. (EPO, eritropoietina; GM-CSF, fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos).

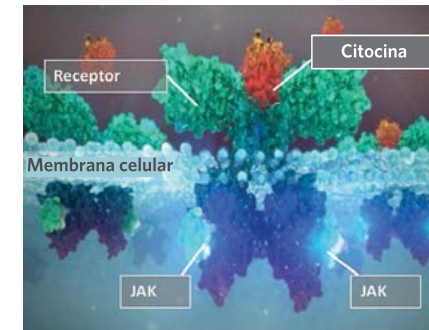


Figura 7 | Ligação de Citocinas – Modelo molecular do complexo receptor de citocina extracelular-enzima JAK.⁷

célula, o que estimula reações biológicas, como o sinal da coceira.

A ativação da via JAK-STAT também resulta em várias outras atividades biológicas auxiliares que contribuem para a inflamação e para processos pruriginosos que mantêm a alergia aguda em cães, mas também podem exacerbar sinais clínicos e contribuir para a alergia crônica. Estas atividades incluem as seguintes:

- Produção de IgE
- Proliferação de linfócitos
- Produção de citocinas adicionais que continuam estimulando a coceira
- Aumento da expressão de receptores de citocinas nas células
- Produção de quimiocinas que atraem outras células para a pele, causando espessamento dérmico



RAMIFICAÇÕES CLÍNICAS DA COCEIRA CRÔNICA

Uma descrição mecanística da coceira crônica incluiria os elementos a seguir. A coceira crônica resulta quando os nervos periféricos e centrais são excessivamente estimulados, o que leva à ativação e proliferação de fibras nervosas mediadoras de prurido. Demonstrou-se que as fibras nervosas sensibilizadas estimulam mais rapidamente o prurido. Além deste efeito direto, conforme destacado acima, as citocinas podem produzir alterações em longo prazo na pele, que podem perpetuar a doença. Pesquisadores

Quando a coceira se torna crônica, podem ocorrer outras mudanças que exacerbam o prurido e produzem alterações em longo prazo na pele, as quais perpetuam a doença. A sensibilização central pode levar à proliferação de células e à ativação de fibras nervosas indutoras de prurido. O resultado final é um ciclo contínuo de prurido, traumatismo e danos à pele.

demonstraram que alguns pacientes com DA apresentam níveis significativamente elevados de fator de crescimento nervoso e de substância P, o que contribui para o aumento das fibras de coceira intradérmica na pele e leva a prurido mais intenso com o tempo.² O fator de crescimento nervoso também inibe a apoptose e induz a proliferação celular, levando a um aumento dos mastócitos e à suprarregulação de outras substâncias pruridogênicas que pioram a coceira ou fazem com que ela persista. ■

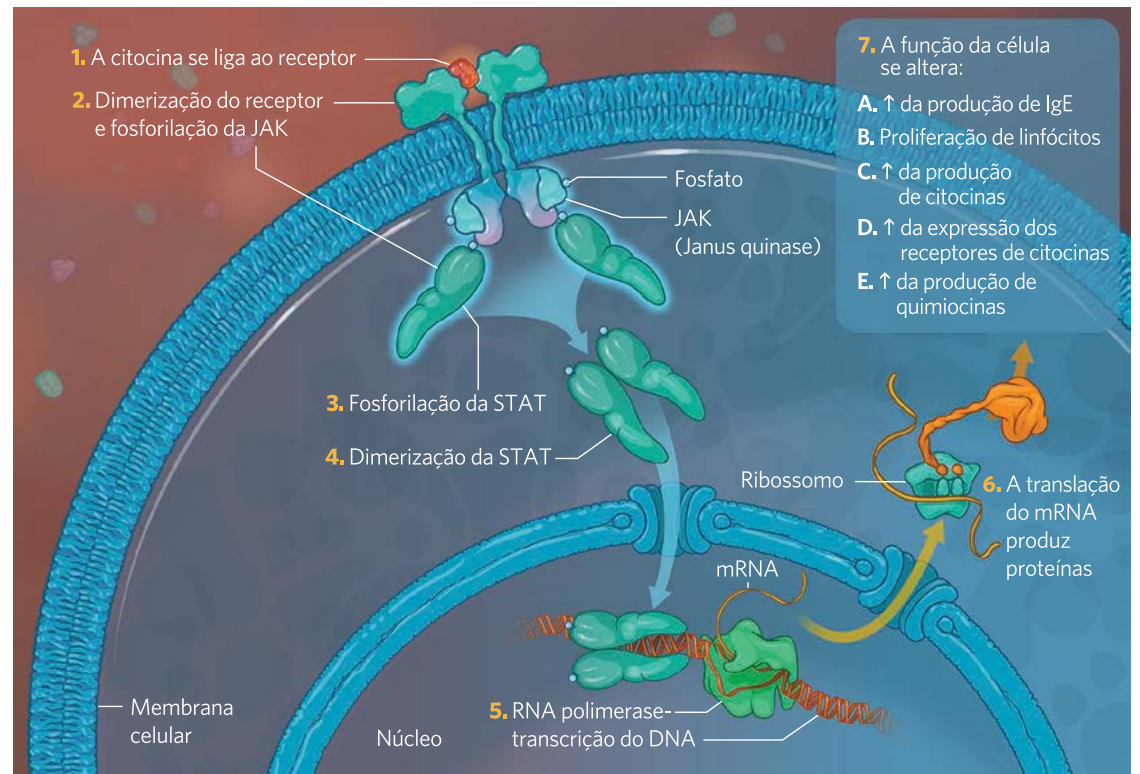


Figura 8 | Sinalização intracelular pelas enzimas JAK – Resumo dos fundamentos biológicos da via de sinalização JAK.^{6,7,8} Receptores específicos na superfície de uma célula reconhecem citocinas específicas. Quando uma citocina se liga a seu receptor (como uma chave em uma fechadura), a mensagem é transmitida para dentro da célula através da ativação da JAK que está ligada à porção intracelular do receptor. A JAK ativa uma proteína STAT intracelular que retransmite a mensagem para o núcleo da célula, ativando reações biológicas associadas àquela citocina. A sinalização da citocina é encerrada através de um mecanismo de retroalimentação negativa. A desfosforilação do complexo receptor pelas tirosina fosfatases é um desses mecanismos. A sinalização das citocinas também pode ser encerrada por retroalimentação negativa envolvendo inibidores específicos induzidos pela ativação de citocina. Por exemplo, proteínas supressoras da sinalização de citocinas (SOCS), induzidas pela ativação de STAT, inibem os sinais nas vias JAK.

3 Uma Nova Abordagem para a Terapia da Coceira

NESTE CAPÍTULO

Abordagem Tradicional de Tratamento de Condições Alérgicas Cutâneas em Cães e Dermatite Atópica Canina

Citocinas como Alvos Terapêuticos para Coceira Aguda e Crônica

Todo veterinário praticante, seja ele um especialista ou generalista, sabe que coceira crônica se parece e pode prontamente trazer à tona o nome de um paciente que clinicamente se encaixa neste quadro. Cães cronicamente alérgicos geralmente sofrem de espessamento de pele (liquenificação),



Inflamação e infecção secundária em um cão atópico

hiperpigmentação, alopecia, odor e infecções. Seus proprietários ficam frustrados, normalmente cansados de ouvir seus cães se coçando a noite inteira e à beira do desespero. O arsenal de tratamentos que estes proprietários têm em casa devido a várias tentativas de tratamento ao longo do ano pode até parecer com o que se encontra nas prateleiras das farmácias dos veterinários.

ABORDAGEM TRADICIONAL DE TRATAMENTO DE CONDIÇÕES ALÉRGICAS CUTÂNEAS EM CÃES E DERMATITE ATÓPICA CANINA

As atuais diretrizes para tratamento de condições pruriginosas cutâneas requerem a identificação da causa subjacente do prurido, tratamento das infecções secundárias (p.ex., *Staphylococcus*, *Malassezia* etc.), e regimes de tratamento adequados ao nível de intensidade dos sintomas. A terapia normalmente requer uma abordagem multimodal que visa a:

- Tratar a causa subjacente
- Cuidar da coceira
- Minimizar o autotrauma para prevenir danos adicionais à função de barreira da pele
- Tomar medidas para eliminar os gatilhos de crises agudas

3 Uma Nova Abordagem para a Terapia da Coceira

Mais tipicamente, o tratamento atual da coceira em cães envolve o uso de algum tipo de glicocorticoide. Corticosteroides são muito eficazes para o tratamento do prurido e da inflamação associados a diversas condições alérgicas. Contudo, eles estão associados a efeitos colaterais vinculados conhecidos e são medicamente adequados apenas para uso em curto prazo ou intermitente (Figura 9). Além disso, a terapia deve ser retirada gradativamente dos pacientes, tornando os regimes de administração mais complicados. E os proprietários de pets frequentemente se queixam dos efeitos colaterais inaceitáveis, como poliúria e polidipsia. Isto levou a uma busca por alternativas à terapia com esteroides.

Anti-histamínicos são alternativas geralmente utilizadas no tratamento de cães alérgicos; porém, podem deixar os pacientes letárgicos e sonolentos, e há poucas evidências que demonstrem sua eficácia. A ciclosporina A (ciclosporina) demonstrou exercer um efeito clínico significativo, mas normalmente há uma demora de início da ação de várias semanas, o que torna esta alternativa inadequada para uso como monoterapia.

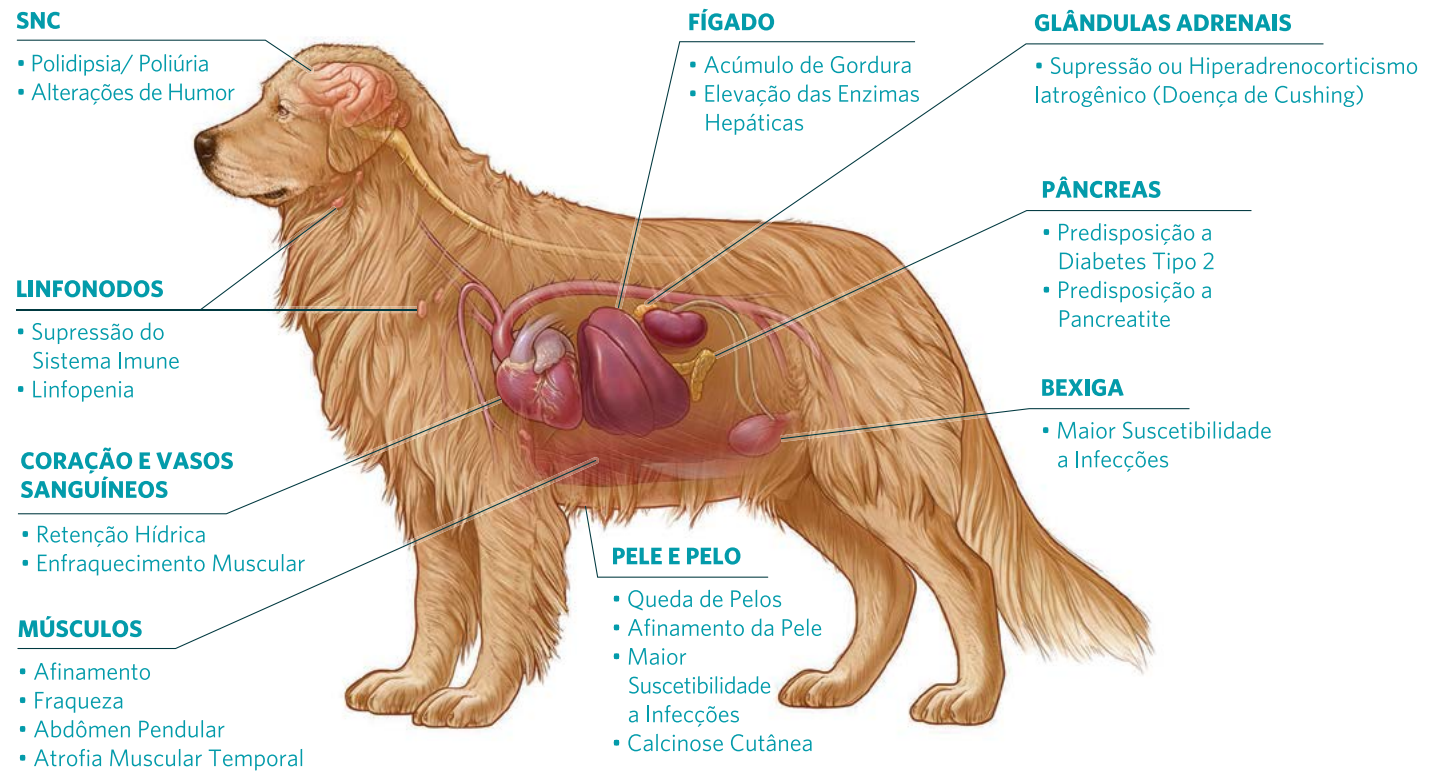
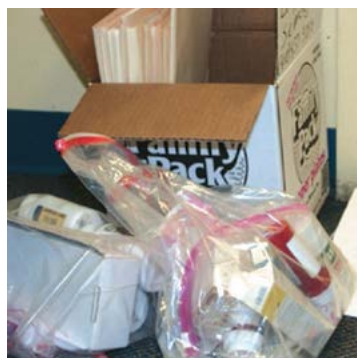


Figura 9 | Desvantagens da terapia com corticosteroides - Visão geral dos efeitos colaterais vinculados da terapia com corticosteroides em cães.⁹

Nos últimos anos, o prurido tem sido cada vez mais considerado como mais do que apenas um componente incômodo da doença alérgica, tanto na dermatologia humana quanto na veterinária. Muitos especialistas agora consideram o prurido como um sinal clínico que deve ser tratado imediatamente. Isto se deve em parte ao reconhecimento dos efeitos patológicos da coceira crônica, bem como ao entendimento do impacto significativo da coceira para a qualidade de vida do paciente.

As atuais opções para o tratamento de dermatite alérgica em cães apresentam várias desvantagens, como: falta de eficácia, início demorado de ação e efeitos vinculados. Além disso, efeitos colaterais incômodos como poliúria/polipsia/polifagia etc. podem ser observados mesmo com o uso de doses baixas de esteroides. Muitos desses efeitos colaterais podem afetar gravemente a qualidade de vida dos pacientes e dos proprietários de pets.



Para vários pacientes, o tratamento requer uma combinação de terapias sistêmicas e tópicas que geralmente se acumulam no arsenal de tratamento que os proprietários precisam implementar.

CITOCINAS COMO ALVOS TERAPÊUTICOS PARA COCEIRA AGUDA E CRÔNICA

As citocinas desempenham papéis fundamentais na inflamação da pele e nos sinais neurológicos que desencadeiam a coceira. A supressão da transmissão destes sinais através da inibição de citocinas é a espinha dorsal de uma nova abordagem terapêutica para o controle da coceira e da inflamação em pacientes alérgicos e atópicos. Cientistas agora acreditam que terapias direcionadas podem possibilitar

opções melhores de tratamento: produtos sem efeitos multissistêmicos que podem ser usados com segurança para tratamentos em curto e longo prazo. Isto está baseado tanto no maior conhecimento de que as citocinas estão envolvidas em diversos pontos da cascata bioquímica, como parte da coceira aguda e crônica, e sobre as contribuições que as citocinas fazem para as alterações físicas da pele de pacientes alérgicos.

APOQUEL (oclacitinib) é direcionado às enzimas JAK1 e inibe a atividade da IL-31 e de outras citocinas pruridogênicas, pró-inflamatórias e pró-alérgicas (Figura 10). ■

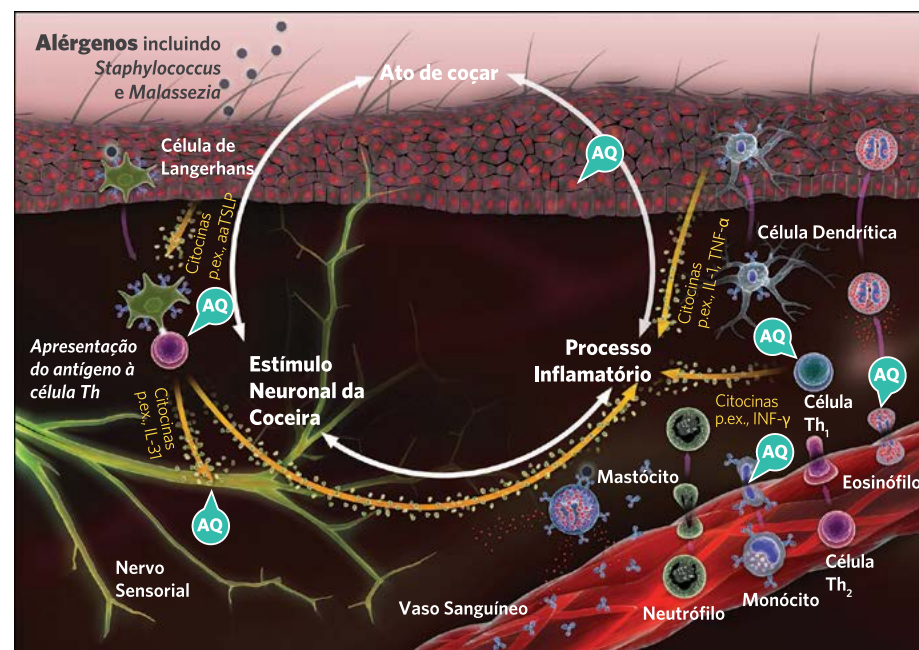
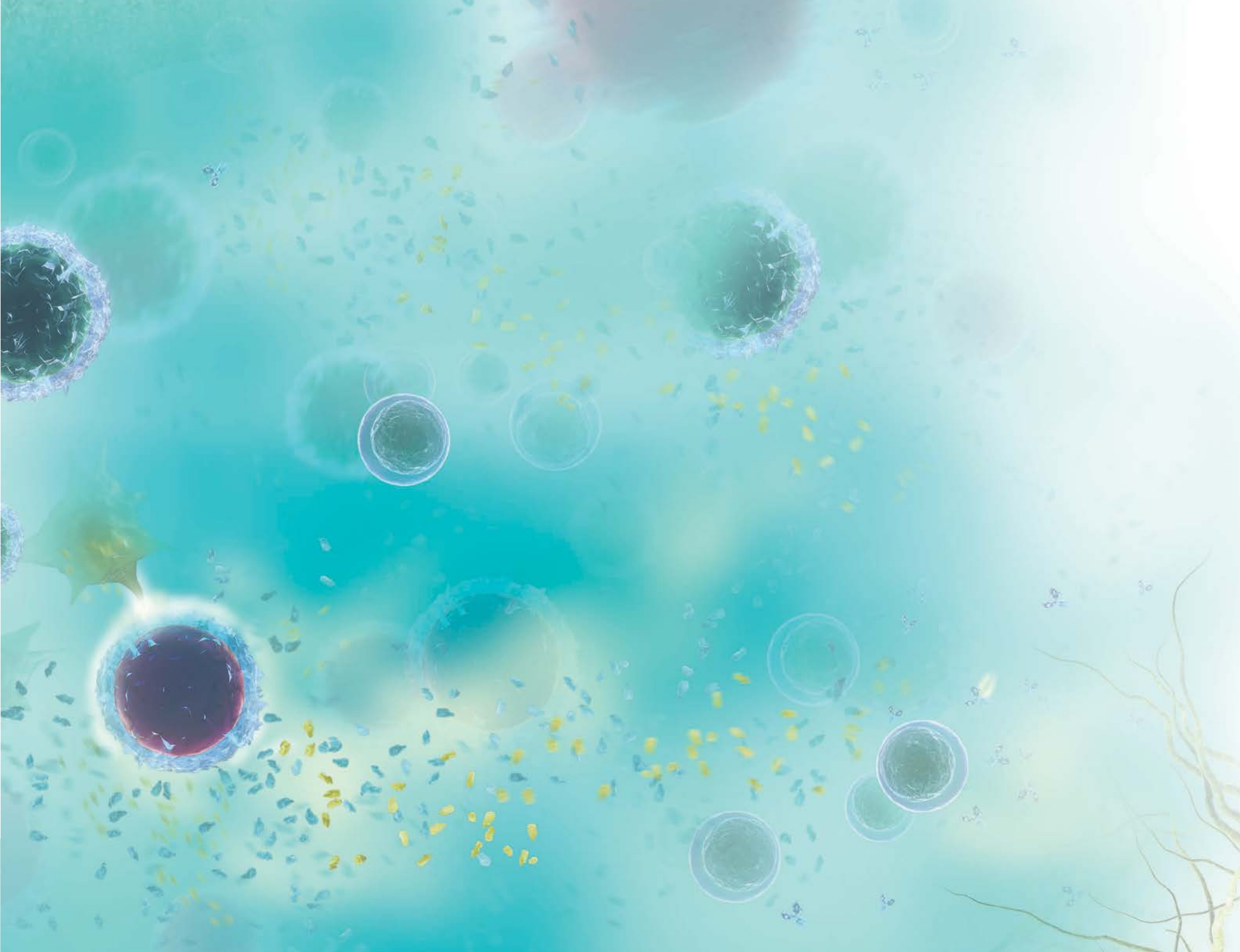


Figura 10 | APOQUEL objetiva citocinas em diversos pontos do ciclo da coceira – APOQUEL® inibe a ação de citocinas pruridogênicas, pró-alérgicas e pró-inflamatórias como a IL-4, IL-13, e IL-31, através da inibição da atividade da enzima JAK1 em diversas localidades da célula. (AQ, APOQUEL; Th, célula T auxiliar)



4 APOQUEL (oclacitinib)

Informações básicas

NESTE CAPÍTULO

Sumário do Produto

Posologia e Apresentação

SUMÁRIO DO PRODUTO

APOQUEL (oclacitinib) é um inibidor sintético da Janus quinase. O oclacitinib possui propriedades antipruriginosas e anti-inflamatórias em cães e pode ser usado em cães alérgicos e atópicos de 12 meses de vida ou mais (*Tabela 1*).

Tabela 1 | Visão geral de APOQUEL

APOQUEL	DESCRIÇÃO
Substância Ativa/ Classe do Medicamento	Oclacitinib é um novo inibidor direcionado da JAK que objetiva seletivamente a inibição das enzimas JAK1
Indicações	Tratamento do prurido associado à dermatites alérgicas em cães com mais de 12 meses de idade.
	Tratamento das manifestações clínicas de dermatite atópica em cães com mais de 12 meses de idade.

Continua na próxima página

4 | APOQUEL (oclocitinib) – informações básicas

Tabela 1 (Continuação) | Visão geral de APOQUEL

APOQUEL	DESCRIÇÃO
Posologia e administração	0,4-0,6 mg/kg administrados oralmente 12 h em 12 h por 14 dias, seguidos de 0,4-0,6 mg/kg 24 h para terapia de manutenção Pode ser administrado com ou sem alimentos
Apresentação	Comprimidos revestidos com marca de divisão ao meio 3 concentrações de comprimidos: 3,6 mg, 5,4 mg, e 16 mg para conveniência de posologia em cães de 3 a 80 kg Os comprimidos são acondicionados em cartelas em alumínio; cada cartela contém 10 comprimidos de uma única concentração (3,6 mg, 5,4 mg, ou 16 mg) e estão disponíveis em caixas contendo 20 comprimidos
Eficácia	O início da ação de APOQUEL ocorre em 4 horas, equivalente aos esteroides APOQUEL controlou efetivamente a coceira em um prazo de 24 horas nos estudos clínicos Início de ação mais rápido do que a prednisolona e a dexametasona em estudos com modelos laboratoriais Eficácia sustentada antiprurido e anti-inflamatória durante todo o período de ação da dose Eficácia semelhante à da prednisolona em estudos clínicos com cães portadores de dermatite alérgica Melhora tanto do prurido quanto das lesões de pele em cães com dermatite atópica Início mais rápido de alívio em comparação à ciclosporina (ciclosporina A) em um estudo clínico com cães portadores de dermatite Eficácia mantida com a continuação da administração
Segurança	Seguro para terapias em curto e longo prazo, sem limitação de duração de terapia determinada em bula Os efeitos colaterais mais frequentemente observados foram vômito e diarreia Ausência de vários dos efeitos colaterais incômodos associados aos corticosteroides (poliúria, polifagia, respiração ofegante)
Outros	Pode ser usado no momento de realização de exames intradérmicos ou sorológicos de alergia Sem restrições relativas ao uso concomitante com vacinas durante o tratamento Alta margem de segurança no que se refere à possibilidade de interações droga-droga devido à inibição mínima do citocromo P450

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

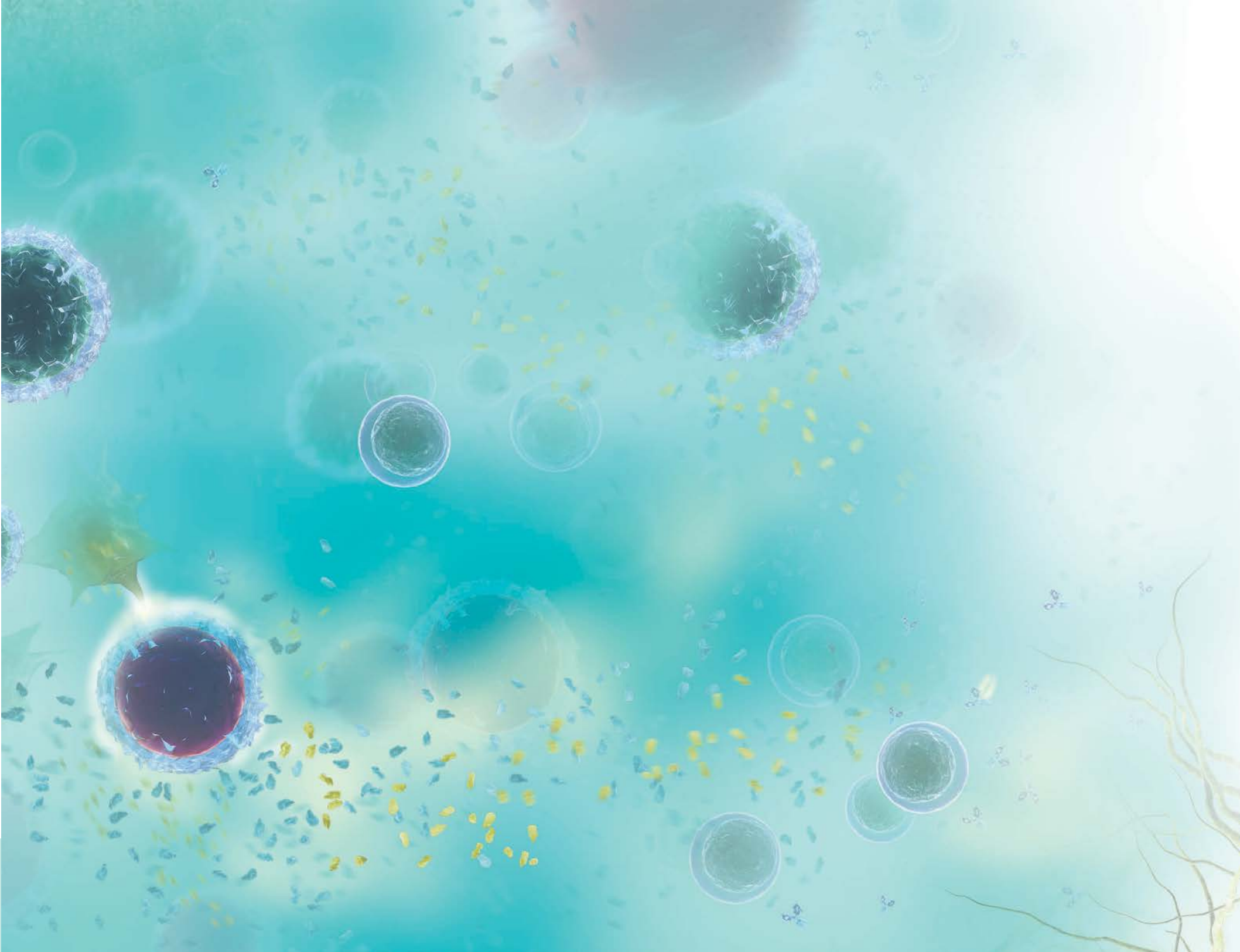
A dose inicial recomendada é de 0,4 a 0,6 mg/kg de oclacitinib, administrado oralmente, a cada 12 h, por 14 dias.

Para a terapia de manutenção (após os 14 dias iniciais), a mesma dose deve ser administrada a cada 24 h. 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 com ou sem alimentos, pois sua absorção não se altera.

Tabela 2 | Quadro Posológico de APOQUEL

Faixa de peso (em kg)	Comprimidos a serem administrados		
	3,6 mg	5,4 mg	16 mg
3 - 4,4	0,5	-	-
4,5 - 5,9	-	0,5	-
6 - 8,9	1	-	-
9 - 13,4	-	1	-
13,5 - 19,9	-	-	0,5
20 - 26,9	-	2	-
27 - 39,9	-	-	1
40 - 54,9	-	-	1,5
55 - 80	-	-	2



5 | APOQUEL (oclocitininib)

Farmacologia

NESTE CAPÍTULO

Mecanismo de Ação de APOQUEL

Estudos Laboratoriais Avaliando os Efeitos Farmacológicos *In Vivo* de

APOQUEL em Cães

Ausência de Interferência em Exames Diagnósticos

RESUMO DA FARMACOLOGIA

APOQUEL objetiva seletivamente a inibição de citocinas dependentes da JAK1 envolvidas na coceira e na alergia

- Ao objetivar seletivamente as citocinas pró-alérgicas e pró-inflamatórias, APOQUEL elimina a coceira em sua fonte, sem os efeitos colaterais multissistêmicos dos glicocorticoides

APOQUEL possui efeitos antipruriginoso e anti-inflamatórios

APOQUEL tem um rápido início de efeito

- Em estudos com modelos laboratoriais, APOQUEL reduziu o prurido em um prazo de 4 horas após a administração; mais rapidamente que a prednisolona ou a dexametasona nesse mesmo modelo

- APOQUEL reduziu o prurido significativamente em 24 horas em casos clínicos de dermatite alérgica

- Diferentemente da ciclosporina, não demora para que os pacientes sintam os benefícios dos efeitos antipruriginoso e anti-inflamatórios de APOQUEL

Não há limite para a duração da administração de APOQUEL segundo a bula

- A posologia desenvolvida para uso clínico de APOQUEL foi selecionada

para maximizar a eficácia e minimizar o potencial de efeitos colaterais com a administração crônica

APOQUEL é absorvido rapidamente e bem após a administração oral

- O tempo médio até atingir a concentração máxima no plasma (T_{max}) em cães é de menos de 1 hora. APOQUEL tem uma biodisponibilidade de 89% após a administração oral

APOQUEL pode ser administrado com ou sem alimentos

APOQUEL apresenta pouca ligação a proteínas plasmáticas em cães (66,3% - 69,7%)

O principal mecanismo de clearance de APOQUEL em cães é o metabolismo

- APOQUEL é transformado em um metabólito principal (produto da oxigenação)

Não foi observado nenhum acúmulo quando da administração de APOQUEL a cães por 6 meses

APOQUEL inibe minimamente as isoenzimas do citocromo P450, desta forma minimizando a possibilidade de qualquer interação droga-droga clinicamente relevante

- As concentrações inibitórias (IC_{50}) do oclacitinib para as isoenzimas do citocromo P450 são 50 vezes maiores do que os valores de concentração máxima no plasma (C_{max}) observados com a dose usual. Portanto, somente em uma situação de overdose aguda haveria possibilidade de alcançar estas concentrações

- Diferentemente da ciclosporina, não há restrição ao uso concomitante com drogas metabolizadas pelo citocromo P450

Diferentemente dos glicocorticoides, APOQUEL não interfere com os resultados de exames intradérmicos ou sorológicos para alergia, que podem ser concluídos enquanto o cão está sendo tratado com APOQUEL

MECANISMO DE AÇÃO DE APOQUEL

APOQUEL é um inibidor seletivo da JAK que, nas doses recomendadas, inibe primordialmente a JAK1, a forma da enzima envolvida na ação de citocinas associadas ao prurido e à inflamação, com impacto mínimo sobre a JAK2, a forma da enzima associada a citocinas envolvidas da hematopoiese e na função *immune inata* (Tabela 3).

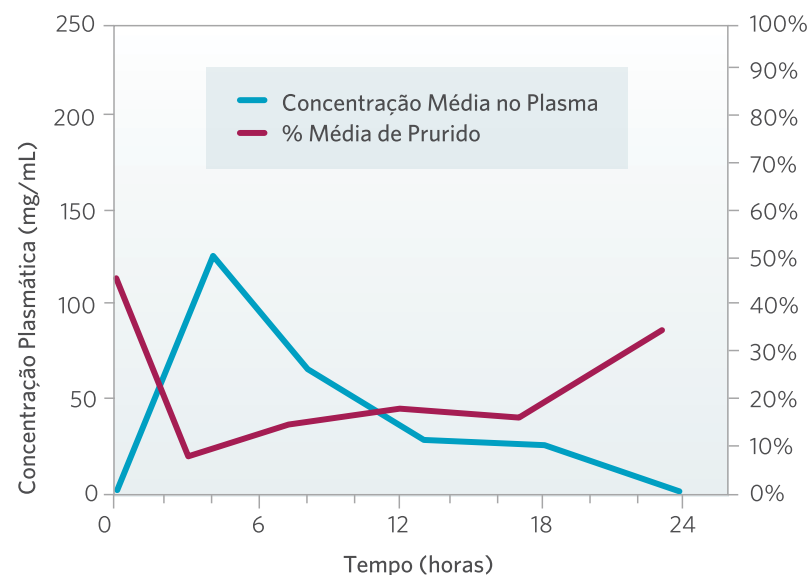
Tabela 3 | APOQUEL e inibição da JAK - Inibição das enzimas JAK e processos biológicos de APOQUEL¹⁰⁻¹³

ENSAIO CELULAR	PAR DE JAK AFETADO	IC ₅₀ , nM (± SE)*
Função da IL-2 canina no sangue total de Beagles	JAK1/JAK3	63 ± 3 (n=24)
Função da IL-2 canina no sangue total de raças mestiças	JAK1/JAK3	189 ± 39 (n=23)
Função da IL-4 humana nas células	JAK1/JAK3	249 ± 19 (n=11)
Função da IL-6 humana nas células	JAK1/JAK2	159 ± 58 (n=5)
Função da IL-13 humana nas células	JAK1/TYK2	115 ± 7 (n=2)
Função da IL-31 canina nas células	JAK1/JAK2	36 ± 6 (n=5)
Função da EPO canina (beagles) nas células	JAK2	1020 ± 189 (n=9)
Função da GM-CSF humana nas células	JAK2	1090 ± 110 (n=10)
Função da IL-12 humana nas células	JAK2/TYK2	>3000
Função da IL-23 humana nas células	JAK2/TYK2	>3000

IC₅₀, metade da concentração inibitória máxima; uma medida quantitativa indicando a concentração de uma determinada droga necessária para inibir um determinado processo biológico (ou componente de um processo, p.ex., uma enzima) pela metade. A IC₅₀ oferece uma medida da efetividade de um composto em inibir uma função biológica ou bioquímica.

Há uma relação direta entre os níveis plasmáticos de oclacitinib e a redução do prurido em cães de laboratório nos quais foi induzido prurido através de injeção de IL-31 (Figura 11).

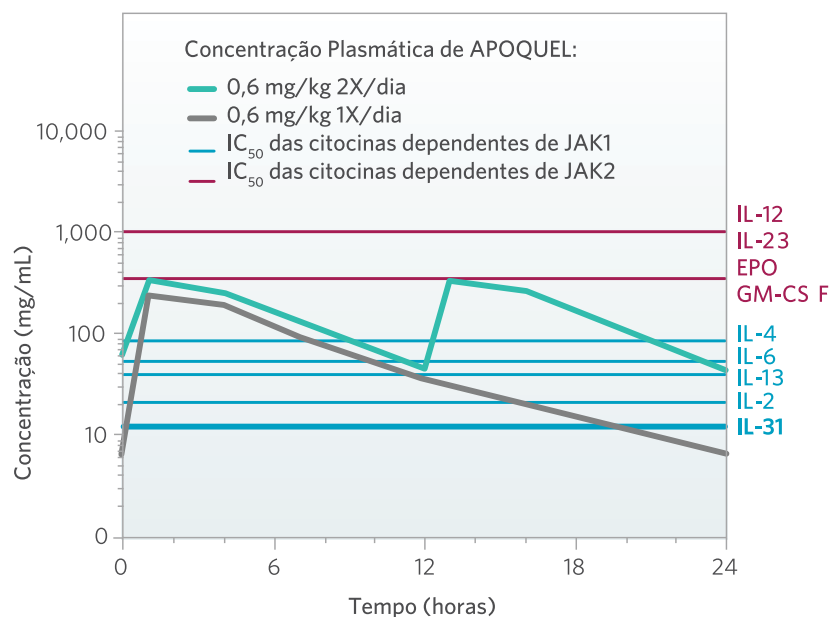
Figura 11 | Relação entre APOQUEL e nível do prurido: concentração plasmática de oclacitinib e magnitude (%) do prurido induzido pela IL-31 após uma dose de 0,4 mg/kg de oclacitinib.



APOQUEL possui um perfil farmacocinético ideal para administração oral:

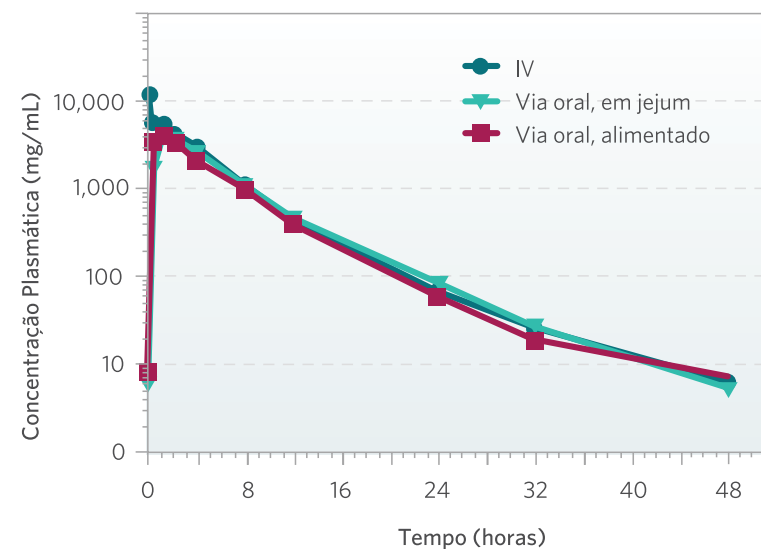
- Absorção rápida
- Alta biodisponibilidade oral
- Pode ser administrado com ou sem alimentos

Figura 12 | Relação entre a dose de APOQUEL e o grau de inibição de citocina – Relação entre a concentração plasmática de APOQUEL e IC₅₀ de várias citocinas dependentes de JAK1 e JAK2.¹¹⁻¹⁴



A dose e a posologia indicadas na bula de APOQUEL foram especificamente selecionadas para maximizar o efeito nas citocinas dependentes de JAK1 associadas à alergia e a condições atópicas em cães e para minimizar o efeito sobre citocinas dependentes de JAK2 associadas à função imune inata e à hematopoiese, reduzindo o potencial de efeitos colaterais associados a esta inibição (Figura 12). A posologia também oferece uma “pausa” ou período de tempo entre as doses durante o qual a função da citocina é recuperada e a supressão não é completa, desta forma permitindo que as funções normais homeostáticas das citocinas retornem a fim de proporcionar a maior margem de segurança possível com posologias crônicas.

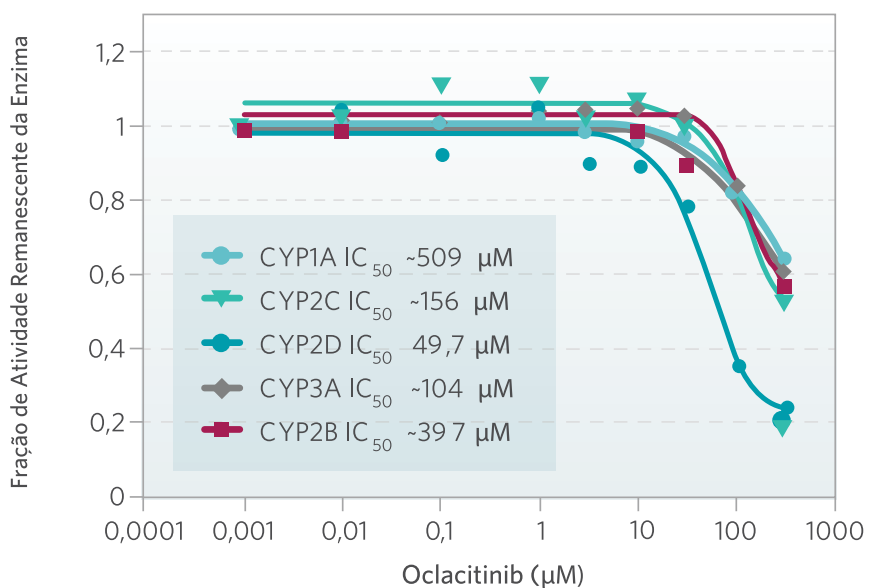
Figura 13 | Administração de APOQUEL com ou sem alimentos – Concentração plasmática média do oclacitinib após administração intravenosa e oral em cães alimentados e em jejum.¹⁵



5 APOQUEL (oclacitinib) – farmacologia

A inibição *in vitro* das enzimas hepáticas do citocromo P450 caninas pelo oclacitinib foi mínima (Figura 14). A IC_{50} do oclacitinib para as isoenzimas do citocromo P450 é 50 maior que os valores de C_{max} observados com a dose recomendada. Com base nestes dados farmacológicos, não há previsão de ocorrência de interações droga-droga clinicamente relevantes com o oclacitinib; sendo que, no estudo clínico, nenhuma interação deste tipo foi observada. Diferentemente da bula de Atopica (ciclosporina), não há nenhuma declaração sobre a possibilidade de interações droga-droga ou consequente toxicidade caso APOQUEL seja administrado junto com outros medicamentos. APOQUEL possui ligação proteica muito fraca em cães (66,3% - 69,7%).

Figura 14 | Inibição do citocromo P450 - Inibição *in vitro* das enzimas hepáticas do citocromo P450 canino pelo oclacitinib.^{10,16}



O principal mecanismo de clearance do oclacitinib em cães é o metabolismo. APOQUEL é metabolizado em um grande metabólito, um produto da oxigenação, e diversos metabólitos menores.

Outros parâmetros farmacológicos do oclacitinib são apresentados na *Tabela 4*.

ESTUDOS LABORATORIAIS AVALIANDO OS EFEITOS FARMACOLÓGICOS *IN VIVO* DE APOQUEL EM CÃES

Quando começaram a investigar APOQUEL, os cientistas da Zoetis utilizaram diversos modelos laboratoriais de prurido e doenças alérgicas caninas, inclusive um modelo de IL-31 e um modelo de dermatite alérgica a pulgas.

Tabela 4 | Resumo dos parâmetros farmacológicos de APOQUEL¹⁵

CL Médio (mL/h/kg)	316
CL Médio (mL/min/kg)	5.3
Vd _{ss} (mL/kg)	942
AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	1890
C _{max} (ng/mL)	259
T _{max} (horas)	<0,9 h
t _{1/2} (horas) IV	3.5
t _{1/2} (horas) PO	4.1

CL, clearance; Vd_{ss}, volume de distribuição em estado inerte; AUC_{0-∞}, área sob a curva de tempo de concentração plasmática de 0 a infinito; h, hora; t_{1/2}, meia-vida terminal; IV, intravenoso; PO, oral.

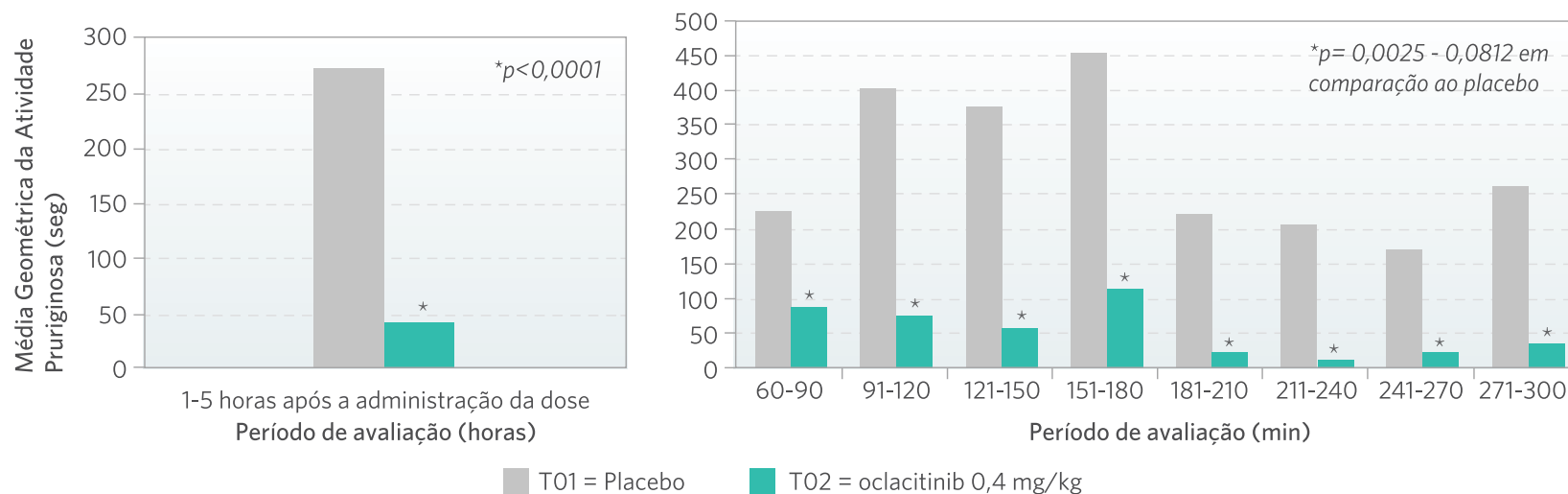
Desde o início do processo de desenvolvimento, estes modelos foram usados para confirmar a eficácia *in vivo* do oclacitinib relacionada aos dois principais efeitos farmacológicos da molécula: antipruriginoso e anti-inflamatório. Os modelos também foram usados para referenciar APOQUEL em relação aos produtos atualmente usados como terapia para doenças alérgicas e atópicas para garantir que o oclacitinib satisfazia o objetivo da Zoetis de identificar uma molécula que oferecesse vantagens clínicas em relação às atuais terapias, inclusive:

- Rápido início de efeito – tão ou mais rápido do que os glicocorticoides
- Eficácia antipruriginosa robusta- semelhante, se não superior, aos atuais tratamentos em sua capacidade de reduzir o prurido e curar as lesões de pele
- Menos efeitos multissistêmicos – particularmente desejável era a possibilidade de redução da poliúria e da polidipsia em relação aos glicocorticoides

Oclacitinib reduziu significativamente o prurido em 1 hora após a administração em cães alérgicos a pulgas em um estudo de laboratório.

O primeiro estudo avaliou o início da ação antipruriginosa do oclacitinib em cães mestiços alérgicos a pulgas.^{11,17,18} Uma única dose de 0,4 mg/kg oclacitinib (n=8) foi comparada ao placebo (n=8). Os comportamentos de prurido avaliados que incluíram arranhaduras, lambeduras e o ato de esfregar foram mensurados por 1-5 horas após a administração da dose do medicamento de teste (oclacitinib ou placebo). Começando em 1 hora e durante todo o período de observação de 5 horas, oclacitinib reduziu significativamente o prurido em comparação ao controle negativo desde o

Figura 15 | Efeito do oclacitinib no prurido canino - Em um modelo de laboratório, oclacitinib reduziu significativamente o prurido em cães com dermatite alérgica a pulgas por um período de 4 horas iniciando 1 hora após a administração da dose.

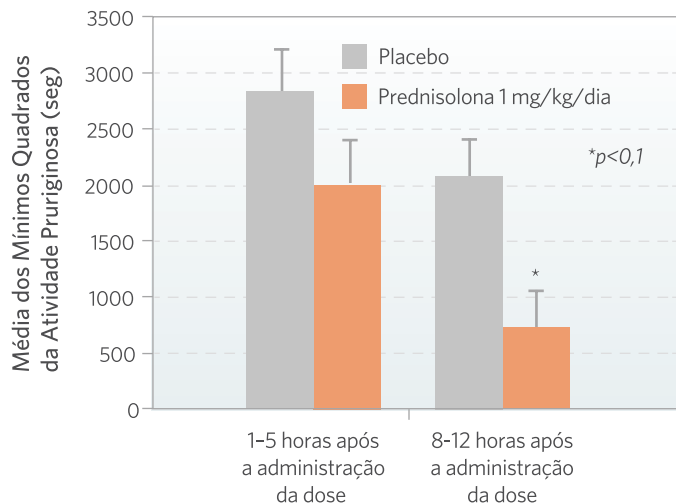


Oclacitinib reduziu significativamente ($p=0,0013$) o prurido induzido em cães de laboratório através da injeção de IL-31 entre 1 e 3 horas após a administração, porém não foi observada nenhuma redução significativa com prednisolona.

primeiro intervalo de tempo e em cada intervalo de tempo avaliado (Figura 15).

Em um estudo isolado usando o mesmo modelo, o início de ação da prednisolona oral administrada a uma dosagem de 1 mg/kg de peso corporal foi verificado (Figura 16).^{11,19}

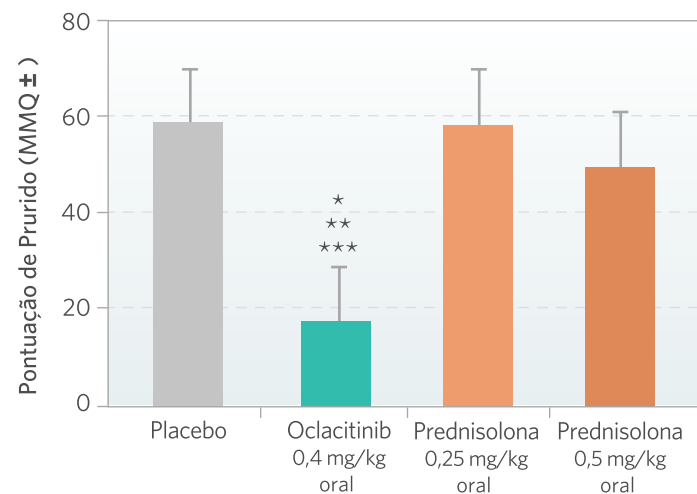
Figura 16 | Validação do modelo de dermatite alérgica a pulgas utilizando os atuais tratamentos - Inibição do prurido após a administração de prednisolona em cães alérgicos a pulgas. Os dados se referem à Média dos Mínimos Quadrados \pm DP.



Foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p<0,1$) em relação ao placebo de 8 a 12 horas após a administração da prednisolona, mas nenhuma redução significativa do prurido foi observada no período de tempo de 1 a 5 horas.

A eficácia comparativa antiprurido do oclacitinib também foi testada em um modelo laboratorial de prurido induzido por IL-31, um pruridogênico conhecido em cães associado à dermatite alérgica canina (Figura 17).^{18,20} Cães de laboratório (8 por grupo) receberam uma dose oral única dos seguintes produtos: oclacitinib na dose preconizada em bula (0,4 mg/kg), prednisolona (0,25 mg/kg) ou prednisolona (0,50 mg/kg). As pontuações médias de prurido foram calculadas de 1 a 3 horas após a administração da dose.

Figura 17 | Inibição relativa do prurido induzido por IL-31 por oclacitinib e prednisolona em um modelo canino.



* $p=0,0202$ vs. placebo; ** $p=0,0101$ vs. 0,25 mg/kg de prednisolona
 *** $p=0,024$ vs. 0,5 mg/kg de prednisolona

Também foi interessante neste estágio inicial pré-clínico caracterizar oclacitinib em relação ao seu início de atividade antipruriginosa em comparação a produtos injetáveis. Isto foi testado em uma investigação laboratorial usando o mesmo modelo laboratorial de prurido induzido por IL-31.^{21,22} O estudo comparou uma dose única oral de oclacitinib preconizada em bula (0,4 mg/kg por via oral) a uma dose

única de dexametasona (0,2 mg/kg injetada por via intramuscular). Em 1-3 horas após a administração da dose, as pontuações médias de prurido avaliadas por um investigador cego ao experimento foram significativamente menores ($p=0,0001$) nos cães tratados com oclacitinib ($n=8$) do que nos cães ($n=8$) que receberam a injeção de dexametasona (Figura 18).

Figura 18 | Inibição relativa do prurido induzido por IL-31 por oclacitinib e dexametasona em um modelo canino: Beagles de laboratório.

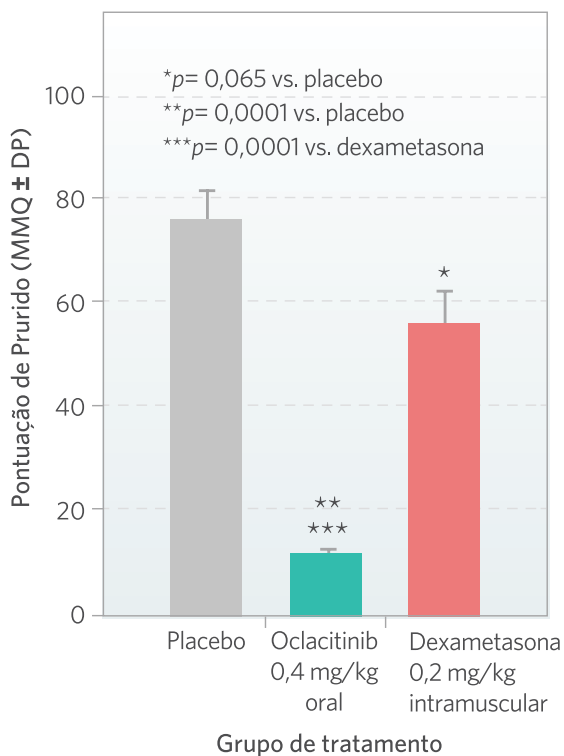
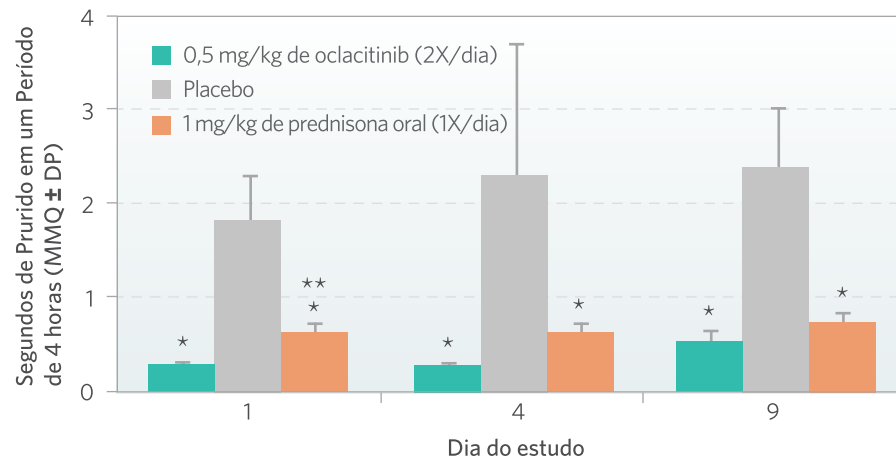


Figura 19 | Efeitos antipruriginosos relativos do oclacitinib e da prednisona utilizando um modelo canino - Efeitos do placebo, oclacitinib (sal citrato) e prednisona nas durações médias do prurido (segundos) em cães sem raça definida alérgicos a pulgas, registrados durante intervalos de amostragem de 4 horas em diversos dias de estudo.***



* $p \leq 0,05$ em comparação ao placebo

** $p \leq 0,05$ quando se compara oclacitinib a prednisona

***Oclacitinib administrado como citrato de oclacitinib (não como a fórmula final de APOQUEL)

Figura 20 | Efeito relativo do oclacitinib e da prednisona nas lesões de pele usando um modelo canino - Efeitos do placebo, oclacitinib (sal citrato), e prednisona nas pontuações de lesões em cães sem raça definida alérgicos a pulgas em diversos dias de estudo. Oclacitinib administrado como citrato de oclacitinib (e não a fórmula final de APOQUEL).

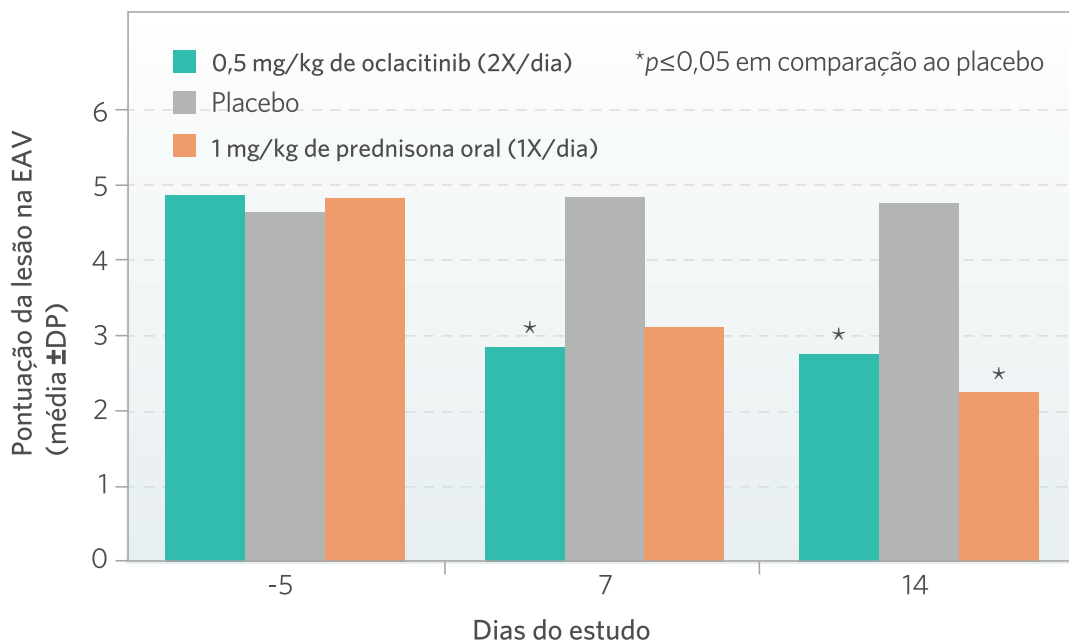


Tabela 5 | Impacto do oclacitinib e da prednisolona nos resultados de exames intradérmicos (IDT) - Número de cães (%) por alteração observada na sensibilidade do IDT.

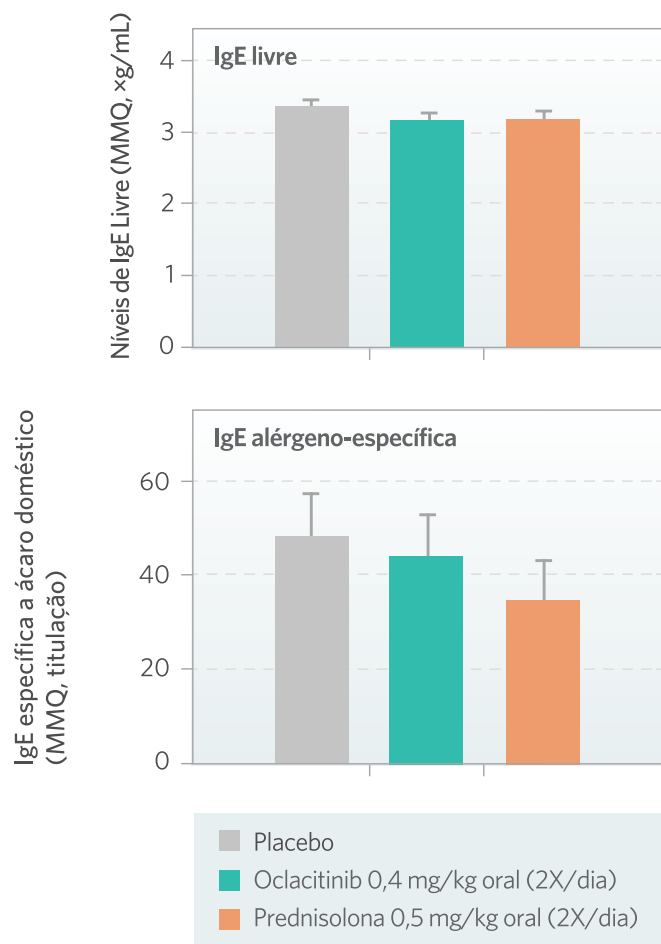
GRUPO DE TRATAMENTO	AUMENTO	SEM ALTERAÇÃO	DIMINUIÇÃO	PERDA
Placebo (n=8)	0	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0
Oclacitinib (n=8)	1 (12,5%)	2 (25%)	5 (62,5%)	0
Prednisolona (n=8)	0	0	4 (50%)	4 (50%)

A investigação laboratorial final explorou os efeitos de oclacitinib no prurido e nas lesões de pele em cães portadores de dermatite alérgica a pulgas. Os cães foram infestados com pulgas 1 mês anteriormente ao tratamento e tratados por 21 dias (Figuras 19 e 20).²³ Os resultados informados mostram as durações do prurido e as pontuações das lesões em cães tratados oralmente com placebo ou com oclacitinib 0,5 mg/kg duas vezes ao dia por 14 dias, ou com prednisona 1 mg/kg 1 vez ao dia por 14 dias. Os cães permaneceram no estudo e receberam tratamento até o Dia 21, porém os resultados não são apresentados aqui, já que apenas a dosagem preconizada em bula está sendo representada (administração da dose duas vezes ao dia até o Dia 14). Oclacitinib e prednisona foram associados a reduções significativas do prurido após 1 dia de tratamento, as quais persistiram durante todo o período do tratamento (Figura 19). Um investigador cego aos grupos de tratamento avaliou as lesões de pele nos cães usando pontuações da escala analógica visual (EAV). Após 7 dias de tratamento, somente os cães tratados com oclacitinib apresentavam uma redução estatisticamente significativa nas pontuações de lesões da EAV em comparação ao placebo (Figura 20).

AUSÊNCIA DE INTERFERÊNCIA EM EXAMES DIAGNÓSTICOS

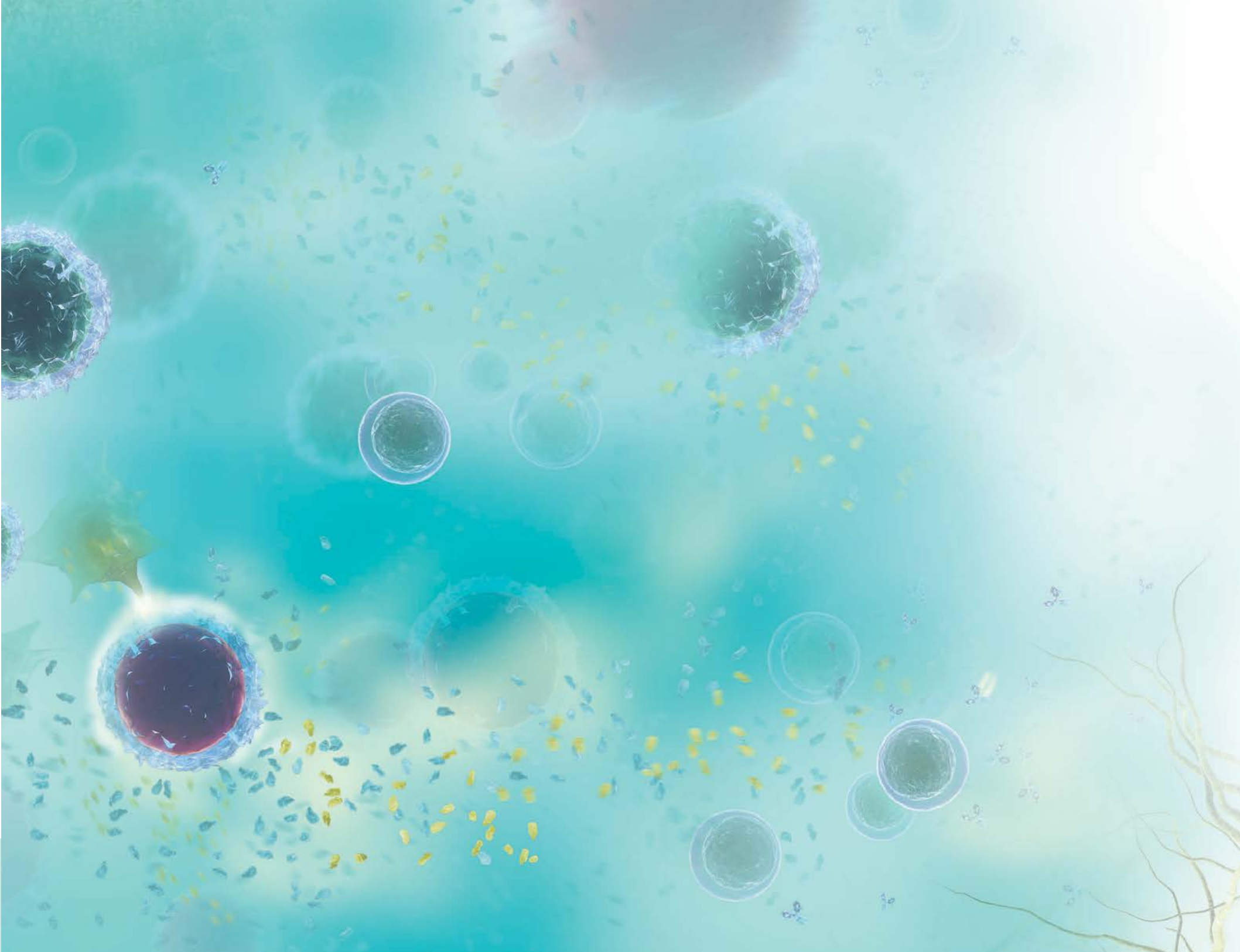
Um estudo laboratorial foi conduzido para avaliar o impacto da dose recomendada na bula de oclacitinib sobre os resultados de exames intradérmicos (IDT).²⁴ Cães de laboratório (8 por grupo) sensibilizados com ácaros domésticos foram submetidos a IDT no início do estudo antes de serem randomizados e tratados por 14 dias

Figure 21 | Impacto do oclacitinib e da prednisolona nos resultados dos exames sorológicos .



com placebo, oclacitinib 0,4 mg/kg duas vezes ao dia, ou prednisolona 0,5 mg/kg duas vezes ao dia. Após 14 dias de tratamento, cada cão foi submetido a um segundo IDT e os resultados foram registrados como aumento, sem alteração, diminuição ou perda total de sensibilidade. Após o tratamento, 50% dos cães tratados com prednisolona demonstraram perda total de sensibilidade ao teste, enquanto que nenhum dos cães tratados com oclacitinib demonstrou perda total (Tabela 5).

Além disso, existem dados revelando que oclacitinib não interferiu no exame sorológico de IgE (Figura 21).^{24, 25} ■



6 APOQUEL (oclacitinib)

Eficácia

NESTE CAPÍTULO

Prurido Associado à Dermatite Alérgica em Cães

Dermatite Atópica Canina

RESUMO DA EFICÁCIA

APOQUEL oferece alívio rápido do prurido em cães portadores de dermatite alérgica e DA. Cães nos estudos clínicos de campo demonstraram uma redução significativa do prurido em 24 horas após o início do tratamento

- Diferentemente da ciclosporina, APOQUEL não precisa ser administrado por várias semanas antes de se obter uma resposta clínica

APOQUEL demonstrou ser eficaz no tratamento do prurido associado à dermatite alérgica devido a uma série de causas subjacentes:

- Dermatite alérgica a pulgas
- Alergia alimentar
- Alergia de contato
- DA

APOQUEL demonstrou eficácia semelhante à prednisolona na redução do prurido em cães com dermatite alérgica

APOQUEL demonstrou ser eficaz no controle da DA canina, inclusive apresentando melhora do(a):

- Prurido
- Eritema
- Liquenificação
- Escoriações ou lesões de pele

APOQUEL demonstrou manter a redução do prurido e a melhora da condição da pele ao longo de todo o curso do tratamento em cães com DA

APOQUEL demonstrou ser eficaz e seguro quando usado por curto e longo prazo. Não há limite descrito em bula para a duração do tratamento com APOQUEL

APOQUEL foi administrado a mais de 1200 pacientes caninos admitidos nos estudos clínicos de campo ao redor do mundo

6 APOQUEL (oclocitinib) – eficácia

A eficácia e a segurança de APOQUEL foram extensivamente estudadas em mais de 1200 cães de propriedade de clientes em mais de 8 países do mundo. Vários dos estudos são totalmente detalhados aqui, e uma lista completa de publicações semelhantes sobre APOQUEL (no momento da publicação deste documento) está incluída na Bibliografia. Os estudos nesta seção respaldam o uso de APOQUEL para o tratamento de condições alérgicas e atópicas em cães de 12 meses de idade ou mais a uma dose de 0,4 a 0,6 mg/kg 2 vezes ao dia por 14 dias, seguida de 0,4 a 0,6 mg/kg 1 vez ao dia como terapia de manutenção.

APOQUEL (oclocitinib) demonstrou ser eficaz na redução do prurido e na melhora das lesões de pele associadas à dermatite alérgica e no controle dos sinais da DA em cães de 12 meses de vida ou mais. Nos estudos clínicos pós-aprovação, APOQUEL foi tão eficaz quanto a prednisolona para o tratamento de dermatite alérgica em cães e tão eficaz quanto a ciclosporina no controle da DA. A eficácia de APOQUEL foi observada na ausência de vários dos efeitos colaterais normalmente associados aos corticosteroides, como poliúria e polifagia, e sem a demora no início da atividade esperada com a ciclosporina.

Tabela 6 | Resumo dos estudos clínicos de APOQUEL em cães alérgicos - Visão geral do programa de estudos clínicos globais de APOQUEL na dermatite alérgica.

PAÍS	COMPARADOR / Nº DE CÃES ADMITIDOS	Nº DE CLÍNICAS NO ESTUDO
EUA	APOQUEL: 216 cães Controle negativo (placebo): 220 cães	26
Austrália	APOQUEL: 61 cães Delta Cortef® (prednisolona): 62 cães	12
Japão	APOQUEL: 19 cães Controle negativo (placebo): 15 cães	10

PRURIDO ASSOCIADO À DERMATITE ALÉRGICA EM CÃES

APOQUEL foi estudado como tratamento para o prurido associado à dermatite alérgica devido a uma série de causas subjacentes, incluindo, porém não se limitando a: dermatite alérgica a pulgas, DA, dermatite de contato e alergia alimentar. Os estudos multicêntricos apresentados aqui tiveram desenhos semelhantes e foram conduzidos em todas as regiões globais, conforme relacionado na *Tabela 6*.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE APOQUEL (oclocitinib; EUA) NOS ESTUDOS CLÍNICOS DE CAMPO²⁶

Quatrocentos e trinta e seis (436) cães de raça pura ou mestiços foram admitidos neste estudo cego e controlado em 26 clínicas veterinárias dos Estados Unidos. Os investigadores eram veterinários clínicos gerais. Os cães variavam em idade entre 0,5 e 18 anos e de peso entre 3 kg e 61,5 kg. Cães machos e fêmeas foram igualmente representados. Para serem incluídos no estudo, os cães tinham de ser saudáveis no geral, exceto por sua condição pruriginosa e tinham que demonstrar um nível moderado de prurido de acordo com a avaliação de seus proprietários, utilizando uma EAV de 10 cm. A causa subjacente do prurido nestes cães foi atribuída pelo veterinário investigador a um ou mais dos diagnósticos presumíveis relacionados na *Tabela 7*.

Uma avaliação conduzida pelo proprietário foi considerada a medida mais significativa do nível de prurido dos cães durante o tratamento.

Os cães foram randomizados ao tratamento com placebo 2X ao dia (n=220) ou APOQUEL 0,4-0,6 mg/kg por via oral, 2X ao dia (n=216). Em cada dia desta fase do estudo (Dias 0-7) o proprietário avaliava o nível de prurido do cão usando uma EAV

de prurido. Antes do tratamento e após 7 dias de tratamento, o veterinário investigador avaliava o nível da dermatite do cão. Ao final do estudo (Dia 7), o cão concluía o estudo e o veterinário poderia determinar se o cão deveria entrar na fase de continuação do estudo, com duração do Dia 8 ao Dia 28.

Pelo fato de que o prurido pode ser evidenciado em vários pontos do mesmo dia, e que os cães passam mais tempo com os proprietários em casa do que na clínica durante o exame, uma avaliação conduzida pelo proprietário foi considerada a medida mais significativa do nível de prurido do cão durante o tratamento. A principal variável de eficácia foi a proporção de cães tratados que alcançaram uma redução de pelo menos 2 cm (uma descrição ou categoria na escala – vide Apêndice 1) em relação ao início do estudo (Dia 0) em uma pontuação de EAV

Tabela 7 | Diagnósticos Presuntivos de Pacientes Alérgicos (Estudo Norte-Americano)

Diagnósticos presuntivos de dermatoses pruriginosas em cães tratados com APOQUEL. Cada cão podia ter mais de um diagnóstico presuntivo para seu prurido e dermatite alérgica.

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO POR VETERINÁRIO INVESTIGADOR	NÚMERO DE CÃES
Dermatite atópica *	175 (81%)
Dermatite atópica isolada	90 (41,5%)
Dermatite alérgica a pulgas	72 (33,3%)
Dermatite de contato	24 (11,1%)
Hipersensibilidade alimentar	48 (22,2 %)
Sarna sarcóptica	2 (0,9 %)
Outras dermatites alérgicas	12 (5,6%)

* Em 41,5% dos cães, DA foi identificada como único diagnóstico presuntivo, embora os investigadores pudessem identificar 1 ou mais causas presuntíveis da dermatite alérgica do cão.

Em um estudo clínico avaliando cães com dermatite alérgica devido a alergia a pulgas, dermatite de contato, hipersensibilidade alimentar, DA e outras causas subjacentes, APOQUEL® (oclocitinib) reduziu significativamente o prurido em 24 horas em comparação ao controle; a melhora continuou durante todo o período de 1 semana de tratamento.

de prurido de 10 cm avaliada pelo proprietário em pelo menos 5 dos 7 dias de tratamento (70%) do Dia 1 a 7. Variáveis secundárias incluíram: a pontuação EAV de dermatite avaliada pelo veterinário investigador antes do tratamento (Dia 0) e após 7 dias de tratamento no dia final do estudo (Dia 7); e o valor numérico da pontuação EAV de prurido, avaliado pelo proprietário em cada dia do tratamento.

Com base na variável primária de eficácia (Tabela 8) neste estudo, os cães tratados com APOQUEL apresentavam uma probabilidade maior que duas vezes de alcançar sucesso no tratamento que os cães tratados com o controle negativo.

Tabela 8 | Avaliação da variável primária de eficácia (estudo norte-americano) - Resultado primário de eficácia; sucesso do tratamento (Dias 1-7) segundo a EAV de prurido do proprietário.

GRUPO DE TRATAMENTO (Nº DE CASOS AVALIÁVEIS QUANTO À EFICÁCIA)	SUCESSO DO TRATAMENTO* MQ MÉDIOS (95% IC)	VALOR DE p
APOQUEL (n= 203)	0,67 (0,59, 0,73)	p<0,0001
Placebo (n= 204)	0,29 (0,23, 0,36)	

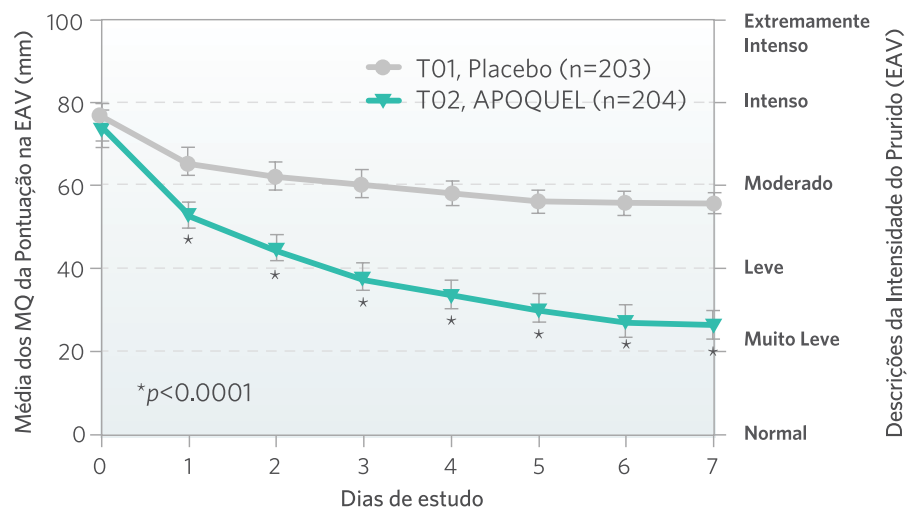
MQ, Mínimos Quadrados. * Sucesso do Tratamento = redução de 2 cm (em relação ao início do estudo) nas pontuações de prurido avaliadas pelos proprietários em pelo menos 70% dos dias de estudo analisados; retro transformado de escala logit para escala original.

6 APOQUEL (oclocitinib) – eficácia

Neste estudo, APOQUEL reduziu de forma rápida e significativa o prurido em cães diagnosticados com uma variedade de condições alérgicas subjacentes e continuou controlando o prurido durante todo o período de tratamento (Figura 22).

- Após um único dia de tratamento, a pontuação média da EAV de prurido de acordo com a avaliação dos proprietários nos cães tratados com APOQUEL foi significativamente reduzida ($p < 0,0001$) em comparação aos cães de controle negativo.
- Em cada um dos 7 dias de tratamento, a média do prurido avaliado pelos proprietários foi significativamente menor ($p < 0,0001$) do que entre os cães de controle negativo.

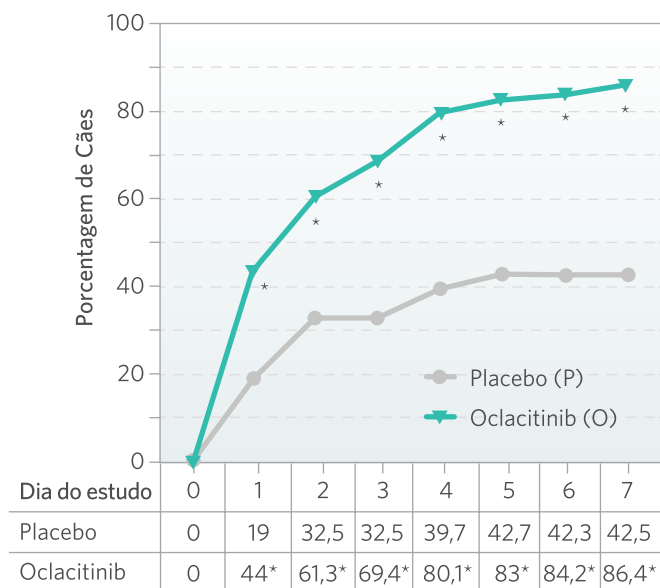
Figura 22 | Eficácia Antipruriginosa de APOQUEL (estudo norte-americano) - Pontuações da EAV de prurido avaliadas pelos proprietários (médias dos MQ) em cada dia de tratamento. (MQ, Mínimos quadrados).



APOQUEL foi confiavelmente eficaz no tratamento da coceira entre os diversos pacientes que apresentaram dermatite alérgica devido a uma variedade de causas subjacentes (Figura 23).

- Em cada um dos 7 dias de tratamento, a porcentagem de cães tratados com APOQUEL que alcançaram uma redução de 2 cm na avaliação de prurido em relação ao nível inicial foi significativamente maior do que a porcentagem de cães tratados com o controle que alcançaram este nível de redução do prurido.

Figura 23 | Impacto de APOQUEL no prurido (estudo norte-americano) - Porcentagem de cães que alcançaram uma redução de 2 cm nas pontuações da EAV de prurido avaliadas pelos proprietários em um estudo de campo de eficácia e segurança de APOQUEL para o controle do prurido associado à dermatite alérgica em cães.



*Oclacitinib é significativamente diferente de placebo ($p < 0,0001$).

- Após 1 semana de tratamento, praticamente 9 de 10 (86,4%) cães tratados com APOQUEL alcançaram uma redução de 2 cm nas pontuações da EAV de prurido avaliadas pelos proprietários em comparação a apenas 42,5% dos cães no grupo do placebo ($p < 0,0001$).

Além de reduzir o prurido, APOQUEL melhorou as lesões de pele em cães alérgicos de acordo com as avaliações dos veterinários segundo a EAV de dermatite (Figura 24).

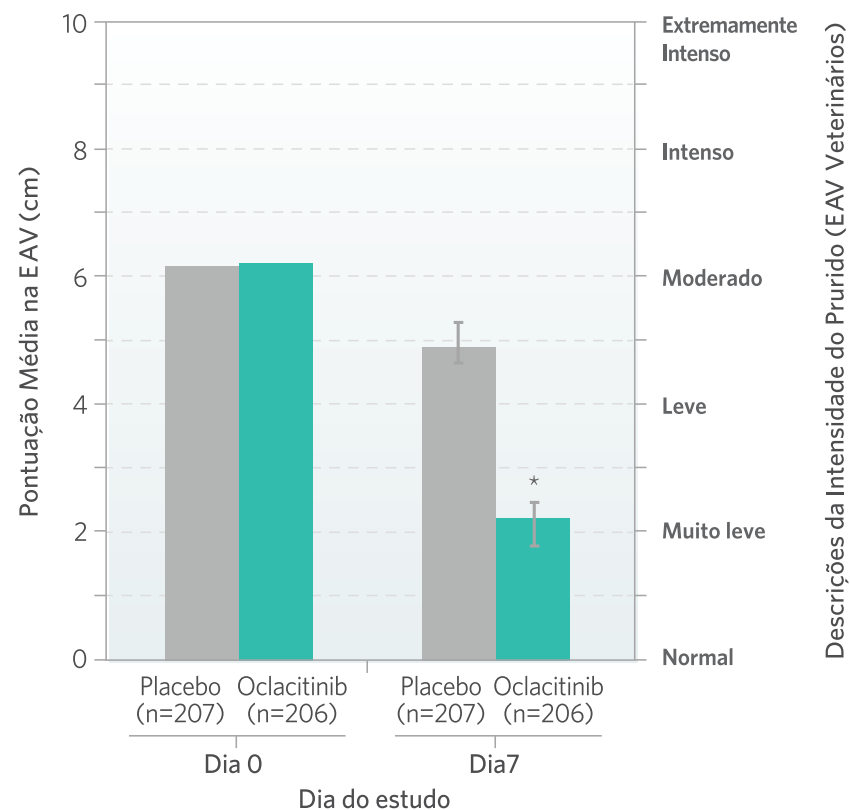
- Após 7 dias de tratamento, houve uma redução na pontuação média de dermatite entre os cães tratados com APOQUEL de moderada a muito leve. Esta é uma redução significativamente maior do nível de dermatite em comparação à observada nos cães de controle ($p < 0,0001$).

EFICÁCIA DE APOQUEL (oclacitinib) EM COMPARAÇÃO À PREDNISOLONA PARA CONTROLE DO PRURIDO ASSOCIADO À DERMATITE ALÉRGICA²⁷

Este estudo foi conduzido em 12 clínicas veterinárias por clínicos gerais da Austrália. O objetivo era comparar APOQUEL ($n=61$) na dose recomendada em bula (0,4-0,6 mg/kg 2X ao dia por 14 dias seguida por 0,4-0,6 mg/kg 1X ao dia) a Delta-Cortef® (prednisolona; $n=62$) na dose recomendada em bula (0,5-1,0 mg/kg 1X ao dia por 6 dias seguida por 0,5-1,0 mg/kg em dias alternados até o final do tratamento) para o controle do prurido e dos sinais clínicos de dermatite alérgica em cães de propriedade de clientes. Os cães receberam o medicamento por até 28 dias. A variável primária de eficácia foi a porcentagem de redução média do prurido em relação ao início do estudo (pré-tratamento) de acordo com a medição feita pelo proprietário após 14 dias de tratamento usando uma EAV de 10 cm (vide Apêndice 1).

Com base no parâmetro de eficácia primária, a resposta ao tratamento com APOQUEL (oclacitinib) foi significativamente melhor do que com a prednisolona. Em todos os demais pontos de tempo avaliados, o nível do prurido conforme mensurado pelo proprietário utilizando a EAV foi semelhante entre os grupos de tratamento.

Figura 24 | Avaliação da eficácia de APOQUEL pelos veterinários (estudo norte-americano) Pontuações da EAV de dermatite avaliadas pelos veterinários em um estudo de campo de eficácia e segurança de APOQUEL para o controle do prurido associado à dermatite alérgica em cães.



*Oclacitinib é significativamente diferente de placebo ($p < 0,0001$).

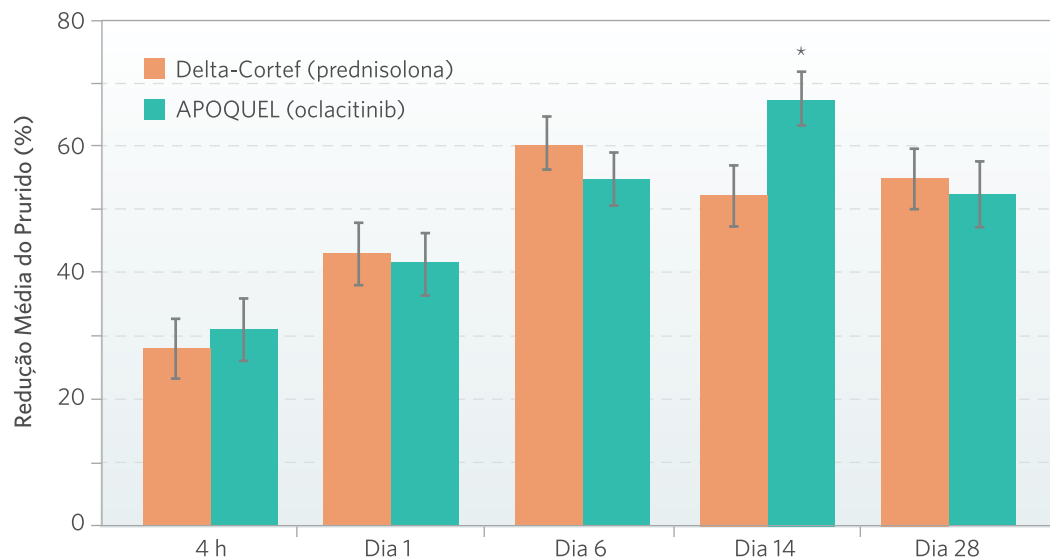
6 APOQUEL (oclocitinib) - eficácia

Entre as variáveis secundárias de eficácia encontraram-se as seguintes: (1) pontuação da EAV do proprietário para o prurido mensurada em cada avaliação do proprietário, (2) o percentual de alteração no prurido avaliado pelo proprietário em cada avaliação em relação ao início do estudo, (3) avaliação segundo a EAV de dermatite alérgica pelo veterinário investigador, (4) a percentagem de redução da dermatite alérgica em relação ao início do estudo conforme avaliação do veterinário investigador, (5) avaliação segundo a EAV da resposta ao tratamento pelo veterinário investigador no Dia 28, e (6) avaliação segundo a EAV da resposta ao tratamento pelo proprietário no Dia 28.

Tabela 9 | Diagnóstico presuntivo de pacientes alérgicos (estudo australiano) - Diagnósticos dos cães admitidos no estudo.

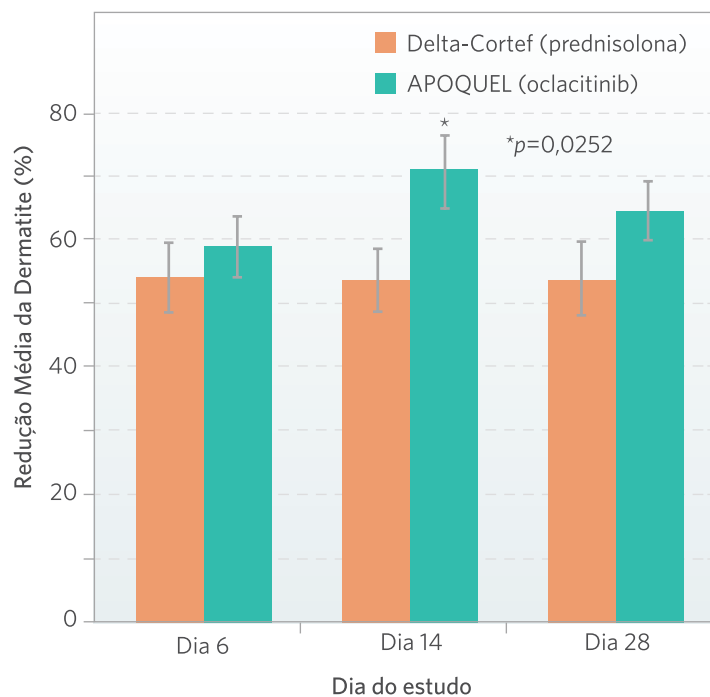
DIAGNÓSTICO PRESUMIDO PELO VETERINÁRIO INVESTIGADOR	PORCENTAGEM DE CÃES NO GRUPO DE APOQUEL COM DIAGNÓSTICO	PORCENTAGEM DE CÃES NO GRUPO DE DELTA-CORTEF COM DIAGNÓSTICO
Dermatite atópica	96,7%	98,4%
Dermatite alérgica a pulgas	32,8%	40,3%
Dermatite de contato	47,5%	41,9%
Hipersensibilidade alimentar	23,0%	19,4%

Figura 25 | Redução do prurido com APOQUEL (estudo australiano) - Percentagem de redução das pontuações da EAV de prurido de acordo com a avaliação do proprietário em relação ao início do estudo (média dos mínimos quadrados \pm DP). A percentagem de redução no Dia 14 em relação ao início do estudo foi a variável primária de eficácia.



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

Figura 26 | Redução da dermatite com APOQUEL (estudo australiano) - Porcentagem de redução das pontuações da EAV de dermatite de acordo com a avaliação do veterinário em relação ao início do estudo (média dos mínimos quadrados \pm DP).



Dia do estudo	6	14	28
Delta-Cortef	54	54	54
APOQUEL	59	71	64
valor de <i>p</i>	0,487	0,025	0,164

A dermatite alérgica nos cães admitidos no estudo poderia ser atribuída a uma ou mais condições subjacentes (Tabela 9).

A resposta em ambos os grupos de tratamento foi rápida, com uma redução das pontuações médias da EAV avaliada pelos proprietários em até 4 horas após o tratamento. A pontuação média da EAV de prurido avaliada pelo proprietário em cães alérgicos tratados com APOQUEL foi estatisticamente menor do que nos cães tratados com prednisolona no Dia 14 de tratamento ($p=0,0087$). Em outros pontos de tempo de avaliação neste estudo, as respostas a APOQUEL e prednisolona foram estatisticamente semelhantes entre os grupos.

Da mesma forma, a porcentagem de redução da pontuação da EAV avaliada pelo proprietário foi estatisticamente maior no grupo tratado com APOQUEL do que no grupo tratado com prednisolona ($p=0,0193$) no Dia 14 (Figura 25). A resposta ao tratamento (RTT) avaliada pelos veterinários investigadores no dia final do estudo foi estatisticamente melhor ($p=0,0109$) no grupo de APOQUEL do que no grupo e prednisolona. A RTT avaliada pelos proprietários dos pets não foi significativamente diferente ($p=0,1665$) no grupo tratado com APOQUEL em relação ao grupo tratado com prednisolona.

A porcentagem de redução das pontuações de EAV de dermatite alérgica avaliadas pelos veterinários em relação aos valores do início do estudo foi significativamente maior ($p=0,0252$) no grupo de oclacitinib do que no grupo tratado com prednisolona na avaliação do Dia 14 (Figura 26). Da mesma forma, os valores de mínimos quadrados médios para a pontuação da EAV avaliada pelos veterinários foram significativamente menores no grupo tratado com APOQUEL na avaliação do Dia 14 ($p=0,0022$).



Alopecia e hiperpigmentação em um cão cronicamente atópico

DERMATITE ATÓPICA CANINA

APOQUEL foi estudado para o controle da DA. Estes estudos respaldam o uso de APOQUEL 0,4-0,6 mg/kg 2X ao dia por 14 dias seguidos de 0,4-0,6 mg/kg 1X ao dia para manutenção em cães com DA. Muitos dessas cães foram tratados com segurança por períodos prolongados, incluindo alguns que foram acompanhados por quase 2 anos como parte de um estudo de uso contínuo. Os estudos multicêntricos tinham desenhos semelhantes e foram conduzidos em diversas regiões do mundo, conforme relacionado na Tabela 10.

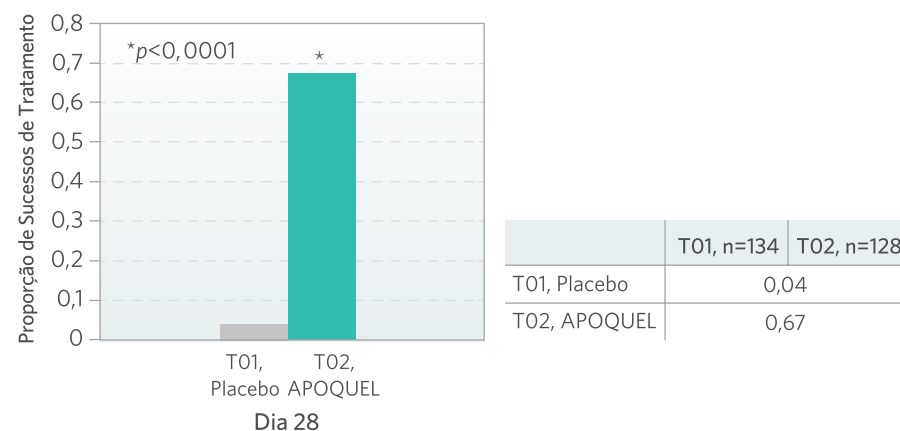
Tabela 10 | Resumo dos estudos clínicos de APOQUEL em cães atópicos – Visão geral do programa global de estudos clínicos em DA.

PAÍS	COMPARADOR / Nº DE CÃES ADMITIDOS	Nº DE CLÍNICAS NO ESTUDO
EUA	APOQUEL: 152 Controle negativo (placebo): 147	19 (18 tiveram casos admitidos)
Austrália	APOQUEL: 114 Atopica® (ciclosporina): 112	8
Japão	APOQUEL: 24 Atopica® (ciclosporina): 22	8

ESTUDOS CLÍNICOS DE CAMPO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA PARA DERMATITE ATÓPICA CANINA (EUA)²⁸

Um estudo clínico de campo multicêntrico, controlado por placebo, foi conduzido em

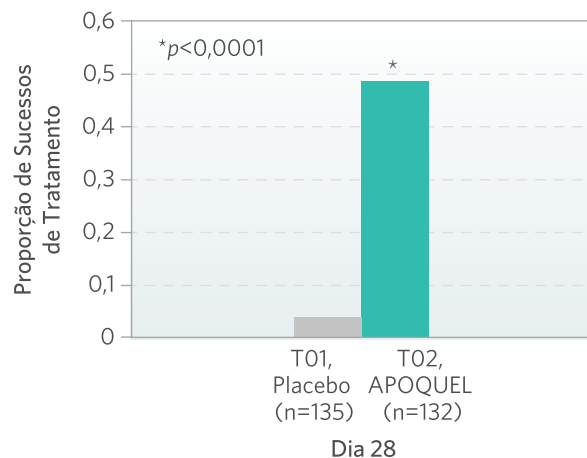
Figura 27 | Avaliação do prurido segundo os proprietários (estudo norte-americano) – Parâmetro primário de eficácia; EAV de prurido avaliado pelo proprietário. Proporção de cães por grupo de tratamento que obtiveram sucesso.



19 centros de referência em dermatologia dos Estados Unidos. Somente 18 das 19 clínicas realizaram a admissão de casos para o estudo. Todos os investigadores do estudo eram veterinários formados, com especialização em dermatologia.

Os cães tratados incluíram machos e fêmeas, tanto castrados quanto intactos, de raças puras ou mestiças, com idades entre 1 e 13 anos no início da terapia. Os cães foram randomizados ao tratamento com placebo ou APOQUEL. Os cães tratados com APOQUEL receberam doses de 0,4-0,6 mg/kg duas vezes ao dia por 14 dias, seguidos por uma vez ao dia durante o restante do tratamento, até o Dia 12. Duzentos e noventa e nove (299) cães foram admitidos, recebendo pelo menos um tratamento, tendo sido avaliados em relação à segurança.

Figura 28 | Impacto de APOQUEL no CADESI-02 avaliado pelo veterinário (estudo norte-americano) - Parâmetro primário de eficácia; escala CADESI-2 avaliada pelo investigador no Dia 28. Proporção de cães por grupos de tratamento que obtiveram sucesso.



Os parâmetros primários de eficácia foram o número de cães que obtiveram sucesso com o tratamento quanto ao prurido avaliado pelo proprietário e às lesões de pele avaliadas pelo veterinário após 28 (± 2) dias de tratamento. Os proprietários avaliaram o prurido utilizando uma EAV de 10 cm. Entre as variáveis secundárias de avaliação incluíram-se: (1) sucesso do tratamento nos Dias 56, 84 e 112; (2) pontuações de lesões (mensuradas usando-se a pontuação CADESI-02) avaliadas pelo veterinário investigador em cada consulta à clínica; (3) valor da pontuação geral do prurido na EAV em cada avaliação do proprietário; (4) avaliação geral da condição dermatológica pelo veterinário baseada na EAV; e (5) avaliação da resposta ao tratamento pelo proprietário e pelo veterinário com base na EAV. A segurança foi avaliada em todos os cães com base na comunicação de eventos adversos, no peso corporal, hemograma completo e resultados de exames bioquímicos e urinálise.

Para os parâmetros primários de eficácia – prurido avaliado pelo proprietário e lesões de pele avaliadas pelo veterinário – a proporção de cães tratados com APOQUEL que obtiveram sucesso foi estatisticamente maior ($p < 0,0001$) do que a proporção de cães no grupo tratado com placebo que foram considerados sucessos de tratamento (Figuras 27 e 28).

Entre os cães tratados com APOQUEL que continuaram no estudo por mais de um mês (Dia 28 ± 2), a pontuação média de prurido avaliada pelos proprietários (mensurada através da EAV) continuou melhorando até a avaliação final do Dia 112 (Figura 29). Como se poderia esperar, até a avaliação do Dia 28, 86% dos cães tratados com placebo haviam saído do estudo devido à piora dos sinais clínicos, e estes cães puderam ser admitidos em um estudo aberto onde foram tratados com APOQUEL.

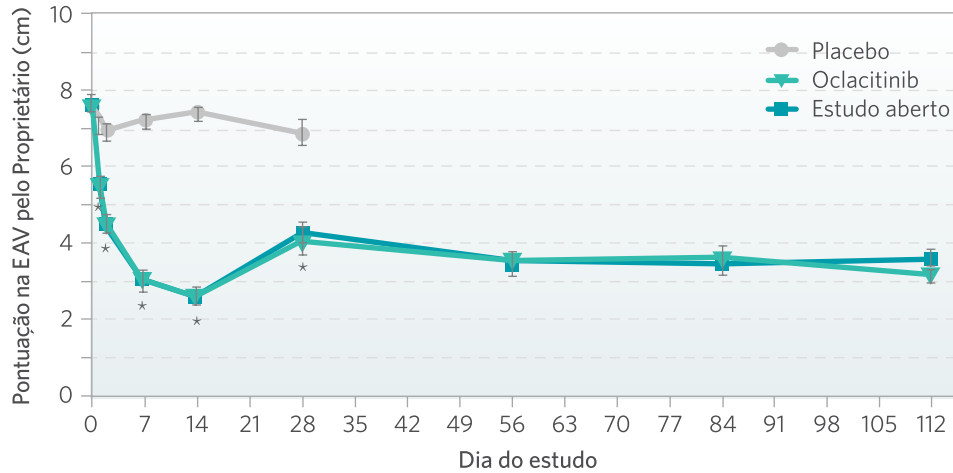
As pontuações do CADESI-02 avaliadas pelos dermatologistas veterinários nos cães tratados com APOQUEL foram significativamente melhores do que nos cães tratados com placebo em cada ponto de tempo avaliado ($p < 0,0001$). Para os cães tratados com APOQUEL e que continuaram no estudo por mais de um mês, as pontuações médias do CADESI-02 continuaram melhores até a avaliação final do estudo no Dia 112 (Figura 30).

EFICÁCIA DE APOQUEL (oclocitinib) COMPARADA À DA CICLOSPORINA²⁹

O estudo foi conduzido em 226 cães admitidos por veterinários especialistas em dermatologia nos locais de estudo da Austrália. O objetivo foi comparar APOQUEL (n=114) à dose recomendada na bula (0,4-0,6 mg/kg 2X ao dia por 14 dias, seguidos de 0,4-0,6 mg/kg 1X ao dia) a Atopica (ciclosporina; n=112) à dose recomendada em bula (3,1-6,7 mg/kg 1X ao dia) para controle da DA em cães de propriedade de clientes. Os cães foram medicados por até 84 (± 2) dias.

As variáveis primárias de eficácia verificadas foram: (1) a porcentagem de redução do prurido em relação ao início do estudo de acordo com a avaliação do proprietário usando uma escala EAV de 10 cm (Apêndice 1), e (2) a porcentagem de redução do CADESI-02 em relação ao início do estudo de acordo com a avaliação do veterinário (Apêndice 3). Cada avaliação de variável primária incluía um teste estatístico de não inferioridade no Dia 28.

Figura 29 | Avaliação do prurido avaliado pelo proprietário com o tratamento contínuo (estudo norte-americano) - Avaliação das pontuações da EAV de prurido pelos proprietários (média).



Coceira extremamente intensa: O cão está se arranhando, mordendo, lambendo quase que continuamente. A coceira praticamente nunca para, independentemente de qualquer outra coisa que esteja acontecendo ao redor do cão.

Coceira intensa: Episódios prolongados de coceira quando o cão está acordado. A coceira ocorre à noite e também quando está comendo, brincando, se exercitando ou quando está distraído de outra forma.

Coceira moderada: Episódios regulares de coceira quando o cão está acordado. Pode ocorrer coceira à noite e acordar o cão. Não há coceira ao comer, brincar, se exercitar ou quando o cão está distraído.

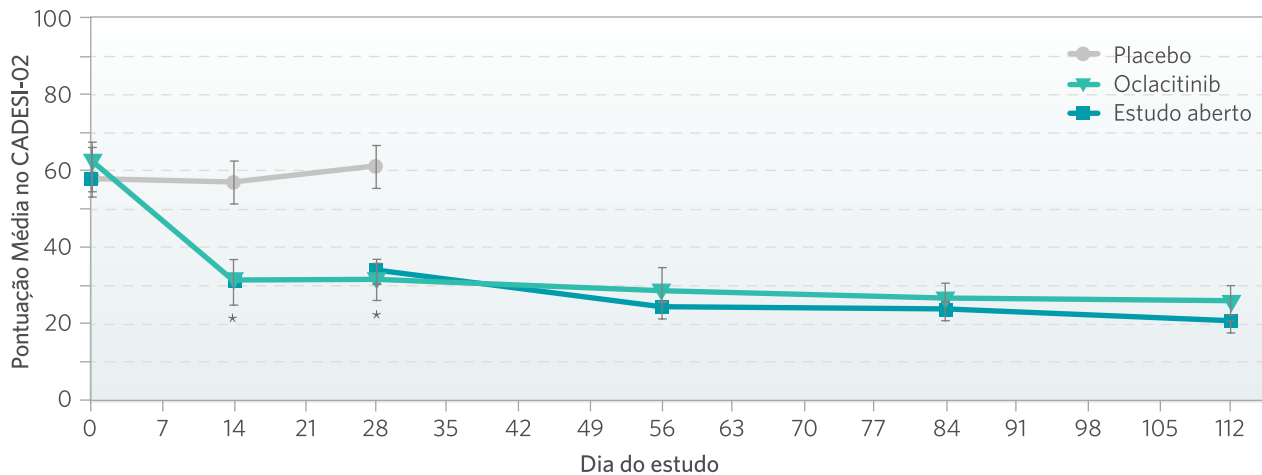
Coceira leve: Episódios mais frequentes de coceira. Podem-se observar episódios ocasionais de coceira à noite. Sem coceira enquanto dorme, come, brinca, se exercita ou quando está distraído.

Coceira muito leve: Episódios ocasionais de coceira. O cão está se coçando ligeiramente mais do que antes do problema começar.

Cão normal: Não há problemas de coceira.

*Oclacitinib é significativamente diferente de placebo ($p < 0,0001$).

Figura 30 | Impacto de APOQUEL no CADESI-02 avaliado por veterinários (estudo norte-americano) - Pontuações médias dos mínimos quadrados de lesão de pele avaliadas pelo investigador (CADESI-02).



*Oclacitinib é significativamente diferente de placebo ($p < 0,0001$).

Neste estudo de 226 cães na Austrália portadores de DA, APOQUEL foi tão eficaz quanto, e, em diversos pontos de tempo, superior à ciclosporina no controle da DA em cães.

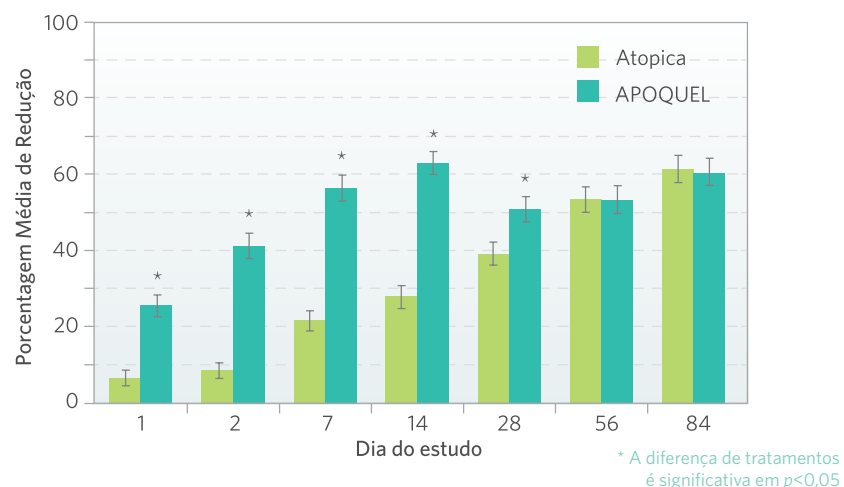
- *Os proprietários relataram uma redução significativa do prurido nos cães tratados com APOQUEL em comparação aos cães tratados com ciclosporina em cada avaliação durante os primeiros 28 dias de tratamento. Nas avaliações dos Dias 56 e 84, a redução do prurido nos cães tratados com APOQUEL foi semelhante à dos cães tratados com ciclosporina.*
- *A redução das pontuações do CADESI-02 em relação ao início do estudo determinadas pelos dermatologistas veterinários foi significativamente menor nos cães tratados com APOQUEL no Dia 14. Em todas as demais avaliações, a redução das pontuações do CADESI-02 em relação ao início do estudo foi semelhante entre os cães tratados com APOQUEL e com ciclosporina.*

Entre as variáveis secundárias de eficácia incluíram-se: (1) pontuação de prurido de acordo com a avaliação do proprietário através da EAV e a proporção de cães com redução $\geq 50\%$ em relação ao início do estudo em cada ponto de tempo de avaliação dos proprietários, (2) pontuações do CADESI-02 avaliadas pelo dermatologista veterinário e a proporção de animais com redução $\geq 50\%$ em relação à pontuação inicial em cada ponto de tempo de avaliação do investigador, (3) pontuações da EAV de dermatite avaliadas pelo dermatologista veterinário e a porcentagem de redução da pontuação de dermatite de acordo com a EAV em relação ao início do estudo em cada ponto de tempo de avaliação do investigador, (4) RTT avaliada pelo proprietário utilizando a EAV no último dia do estudo, e (5) RTT avaliada pelo investigador utilizando a EAV no último dia do estudo.

Os veterinários investigadores foram mascarados em relação à alocação do tratamento dos pacientes, mas Atopica foi dispensado em sua embalagem de alumínio original;

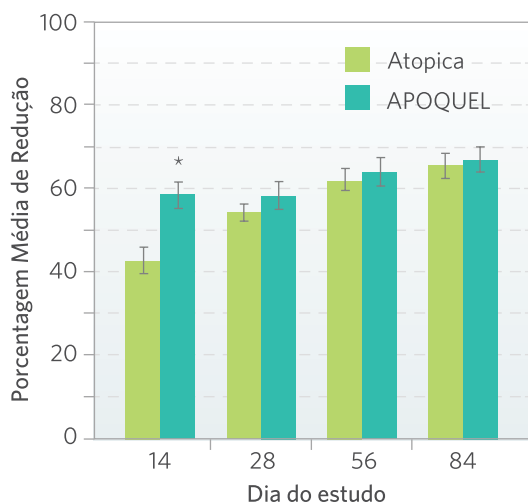
portanto, os proprietários não foram mascarados neste estudo. Para serem admitidos, os cães precisavam apresentar histórico compatível com diagnóstico de DA crônica não sazonal, ter pelo menos 12 meses de vida, e pesar entre 3 e 80 kg. Os cães admitidos tinham que demonstrar pelo menos um grau moderado de coceira ou prurido de acordo com a avaliação de seus proprietários anteriormente ao tratamento, e tinham que receber uma pontuação mínima de 25 no CADESI-02 no início do estudo.

Figura 31 | Impacto de APOQUEL no prurido avaliado pelo proprietário (estudo australiano) - Porcentagem de redução do prurido de acordo com a EAV avaliado pelo proprietário em relação ao início do estudo (média \pm DP).



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

Figura 32 | Impacto de APOQUEL nas pontuações do CADESI-02 avaliadas pelo veterinário (estudo australiano) - Percentagem de redução das pontuações do CADESI-02 avaliadas pelo veterinário em relação ao início do estudo (média ±DP).



*A diferença de tratamentos é significativa em $p < 0,05$.

Dia do estudo		14	28**	56	84
Média do MQ (N)	Atópica	42,99 (93)	54,38 (101)	61,83 (85)	65,37 (87)
	APOQUEL	58,65 (109)	58,33 (102)	63,84 (92)	66,88 (83)
valor de p		<0,0001	0,2799	0,6011	0,7065

**Apoquel não é inferior a Atópica no Dia 28, com base em uma margem de não inferioridade de 15% e significância de 0,05.

Vômitos e diarreia foram relatados em uma frequência mais de três vezes maior nos cães tratados com ciclosporina do que nos cães tratados com APOQUEL no estudo.

A porcentagem de redução do prurido avaliado pelo proprietário em relação ao início do estudo foi significativamente melhor entre os cães tratados com APOQUEL do que nos cães tratados com ciclosporina nos Dias 1, 2, 7, 14 e 28, sendo semelhante entre os dois grupos de tratamento nos Dias 56 e 84 (Figura 31).

A porcentagem de redução das pontuações do CADESI-02 avaliadas pelo veterinário em relação ao início do estudo entre os cães tratados com APOQUEL foi significativamente melhor no Dia 14 ($p < 0,0001$) do que no grupo tratado com ciclosporina; e, subsequentemente, a porcentagem de redução das pontuações CADESI-02 foram semelhantes entre os dois tratamentos (Figura 32).

Mais de 70% dos cães tratados com APOQUEL tiveram uma redução de 50% ou mais do CADESI-02 em relação aos níveis iniciais após 2 semanas de tratamento em comparação a 42% ($p < 0,0001$) dos cães tratados com ciclosporina.

As pontuações da EAV de dermatite avaliadas pelo veterinário entre os cães tratados com APOQUEL foram significativamente menores do que as reportadas entre os cães tratados com ciclosporina no Dia 14, sendo semelhantes entre os dois grupos pelo restante do período de tratamento. Os cães tratados com APOQUEL obtiveram uma porcentagem de redução significativamente maior da EAV de dermatite avaliada pelo veterinário em relação ao início do estudo após 14 dias de tratamento. Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento quanto ao percentual de redução da dermatite avaliada pelo veterinário em relação ao início do estudo nas outras avaliações (Dias 28, 56, e 84).

Tabela 11 | Resumo dos Eventos Adversos - Eventos adversos comunicados com maior frequência em cada grupo de tratamento randomizado.

SINAL CLÍNICO	TODOS OS EVENTOS ADVERSOS		GRAU DE RELAÇÃO DO EVENTO ADVERSO COM O TRATAMENTO			
			PROVÁVEL		POSSÍVEL	
	ATOPICA n (%)	APOQUEL n (%)	ATOPICA n (%)	APOQUEL n (%)	ATOPICA n (%)	APOQUEL n (%)
Qualquer evento adverso	94 (83,9)	71 (62,3)	22 (19,6)	10 (8,8)	62 (55,4)	44 (38,6)
Vômito	49 (43,8)	16 (14,0)	19 (17,0)	4 (3,5)	32 (28,6)	12 (10,5)
Diarreia	18 (16,1)	4 (3,5)	9 (8,0)	1 (0,9)	6 (5,4)	2 (1,8)

Neste estudo, sinais clínicos anormais foram relatados durante toda a duração do estudo (84 ± 2 dias); e ocorreram tanto no grupo tratado com APOQUEL quanto no grupo tratado com ciclosporina (Tabela 11). Excluindo-se os relacionados a condições pré-existentes, os sinais anormais foram avaliados pelo veterinário investigador como sendo “provavelmente relacionado” à terapia com o tratamento em 22 de 112 (19,6%) dos cães tratados com ciclosporina e em 10 de 144 (8,8%) dos cães tratados com APOQUEL. Dentre estes, sinais gastrintestinais foram os sinais relatados com maior frequência. Vômito foi relatado em >43% dos cães tratados com ciclosporina e em 14% dos cães tratados com APOQUEL. Diarreia foi relatada em >16% dos cães tratados com ciclosporina e em 3,5% dos cães tratados com APOQUEL. Isto está de acordo com a bula de ambos os produtos. Outros 62 de 112 (55,4%) eventos foram considerados como “possivelmente relacionados” ao tratamento com ciclosporina e outros 44 de 114 (38,6%) eventos foram considerados como “possivelmente relacionados” ao tratamento

com APOQUEL. Outros sinais foram observados com menor frequência ou foram considerados não relacionados/inclassificáveis quanto à causalidade pelo investigador.

TERAPIA DE CONTINUAÇÃO EM LONGO PRAZO³⁰

Todos os cães de propriedade de clientes que completaram qualquer um dos estudos norte-americanos de campo de segurança e eficácia e que também atendiam aos critérios de admissão tiveram a oportunidade de serem tratados com APOQUEL (oclacitinib) entrando para um estudo aberto de terapia de continuação em longo prazo. Desde 2009 até o ano de 2013, quando o produto foi aprovado, os cães admitidos no estudo foram avaliados periodicamente em termos de eficácia pelo proprietário e pelo veterinário, documentando-se os eventos adversos comunicados. As avaliações eram realizadas em intervalos de aproximadamente 90 dias.

Duzentos e trinta e nove (239) cães previamente admitidos nos estudos clínicos tiveram a opção de serem tratados com APOQUEL (oclocitinib) em um estudo aberto de continuação. Alguns cães neste estudo foram tratados por quase 2 anos com APOQUEL.

Este estudo ofereceu a oportunidade de apresentar dados de eficácia e segurança contínuas de APOQUEL quando utilizado em um cenário de campo durante vários anos. Na data de 31 de outubro de 2012, pela primeira vez, as observações deste estudo foram formalmente resumidas na bula do produto nos EUA:

- Duzentos e trinta e nove (239) cães foram tratados com APOQUEL.
- O tempo médio de participação no estudo foi de 401 dias (variação: 15-672 dias).

Ao longo do tempo, as pontuações dadas pelos proprietários dos cães para o prurido e pelos veterinários investigadores para a dermatite, ambos utilizando a EAV, refletiram o benefício contínuo do tratamento com APOQUEL para o controle do prurido (Figuras 33 e 34).

O tratamento com APOQUEL permitiu que uma grande porcentagem dos cães tratados mantivesse um nível 'normal' de coceira, com 'normal' sendo definido como uma pontuação de menos de 2 cm em uma EAV de 10 cm (Figura 33).

Figura 33 | Eficácia antipruriginosa de APOQUEL com terapia contínua (estudo norte-americano) Avaliações de prurido pelo proprietário durante terapia de continuação em longo prazo com APOQUEL.

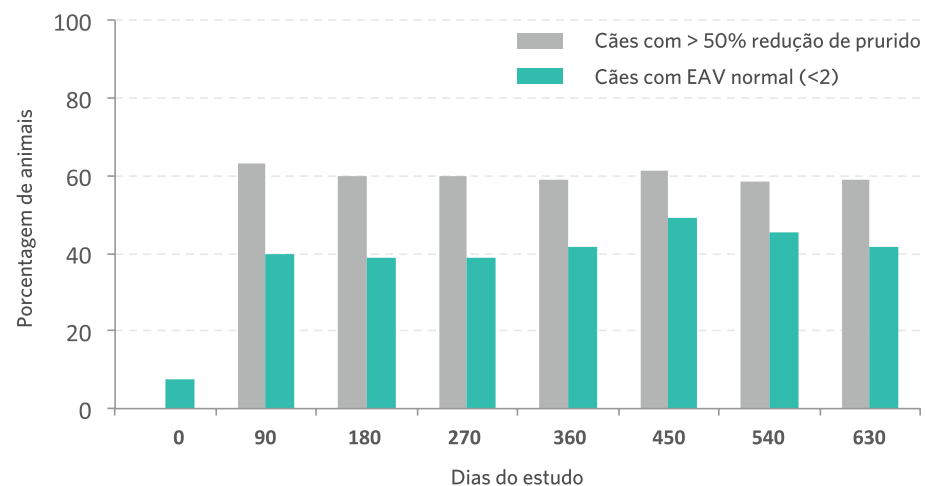
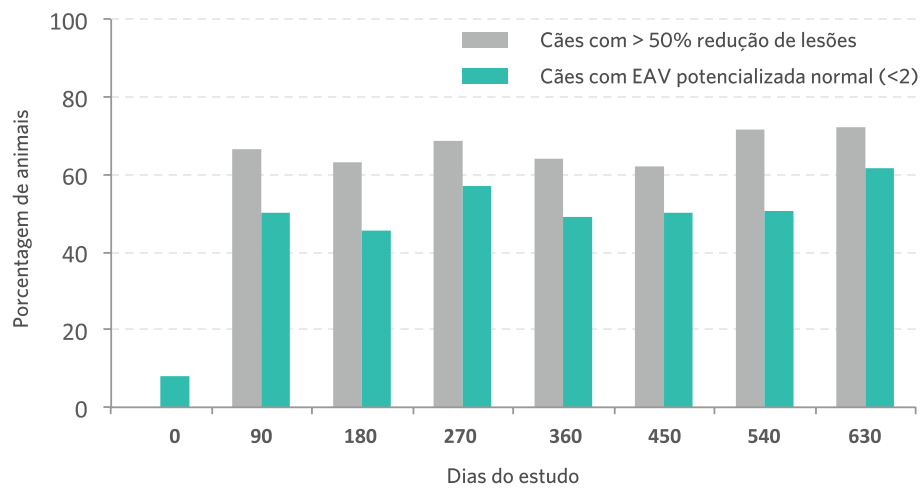
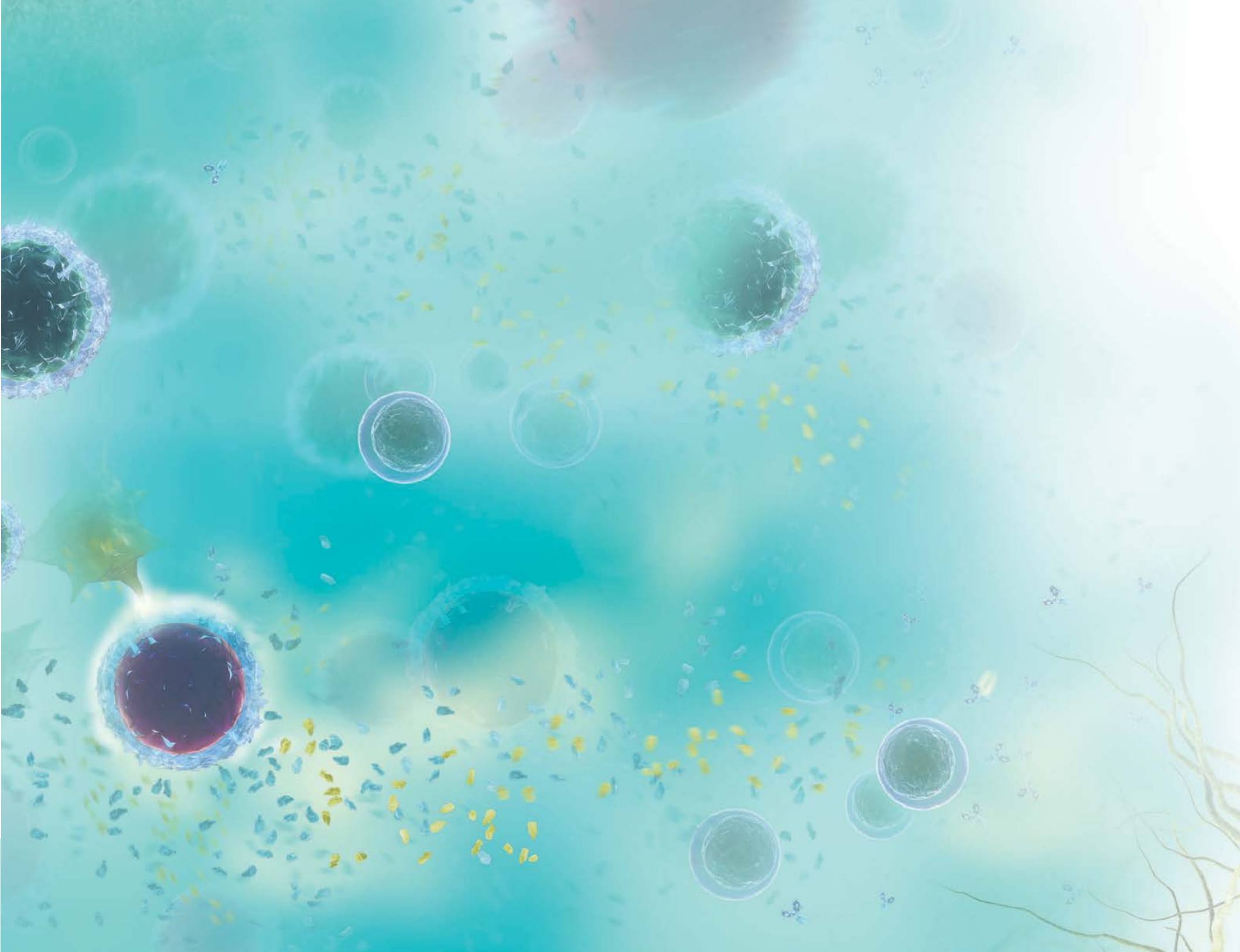


Figura 34 | Eficácia de APOQUEL como terapia contínua (estudo norte-americano) - Avaliações de dermatite pelo veterinário durante terapia de continuação em longo prazo com APOQUEL.





7 APOQUEL (oclacitinib)

Segurança

NESTE CAPÍTULO

Segurança nos Estudos Clínicos de Campo

Estudos de Segurança em Laboratório

Vacinação e APOQUEL

RESUMO DA SEGURANÇA

Estudos em mais de 1200 cães de propriedade de clientes portadores de alergia ou dermatite atópica documentam a segurança de APOQUEL na dose recomendada em bula sob condições de campo.

Estudos de segurança de APOQUEL utilizando dosagens elevadas por períodos prolongados suportam a ausência de limite de duração da terapia de acordo com a bula.

Os efeitos observados em estudos de segurança em laboratório com APOQUEL são caracterizados como:

- Relacionados ao efeito farmacológico de APOQUEL
- Reversíveis
- Relacionados à dose
- Relacionados à idade e estado imunológico intrínseco do cão

Os eventos adversos mais comumente relatados nos estudos clínicos de campo conduzidos em apoio aos registros globais foram sinais gastrointestinais (vômito e diarreia) e dermatite. Estes eventos adversos foram observados em menos de 5% dos cães tratados com APOQUEL. Em um estudo aberto de terapia de continuação, alguns cães foram tratados com APOQUEL por quase 2 anos.

Duzentos e trinta e nove cães (239) foram tratados com APOQUEL neste estudo aberto.

APOQUEL foi seguro quando utilizado concomitantemente com vários tipos de medicações comumente prescritas, incluindo as seguintes:

- Diversas classes de antimicrobianos
- Medicamentos antifúngicos
- Xampus e emolientes
- Vacinas
- Antiparasitários
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

Diferentemente de Atópica, não há nenhuma restrição em bula quanto ao uso concomitante de APOQUEL com vacinas, nem nenhuma advertência referente ao seu uso com medicamentos que afetam o sistema do citocromo P450.

APOQUEL é indicado para uso em cães de mais de 3 kg de peso e de pelo menos 12 meses de vida.

O uso de APOQUEL não foi testado em cadelas gestantes ou lactantes ou em cães reprodutores.

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

APOQUEL não deve ser usado em cães com infecções graves, e cães que estejam tomando APOQUEL devem ser monitorados em relação ao desenvolvimento de infecções, incluindo demodicose, e em relação ao desenvolvimento de neoplasias.

A segurança de APOQUEL foi documentada em estudos envolvendo mais de 1200 cães tanto em estudos de laboratório quanto em estudos clínicos de campo. Os resultados destes estudos confirmam que APOQUEL, administrado na dose recomendada em bula em cães de 12 meses de vida ou mais é seguro e bem tolerado em cães. Os estudos também sustentam a declaração de bula da inexistência de limitação de duração de tratamento, um importante aspecto do tratamento para condições crônicas como a DA. Na dose recomendada em bula durante os estudos clínicos de campo, os eventos adversos relatados mais comumente observados durante o tratamento com APOQUEL foram sinais gastrintestinais (vômito e diarreia) e dermatite. Os sinais clínicos adversos relatados nos estudos clínicos eram normalmente autolimitantes e não exigiam a descontinuação do tratamento com APOQUEL.

Tabela 12 | Resumo dos eventos adversos relatados com maior frequência em cães alérgicos (estudo norte-americano) - Resumo dos sinais clínicos adversos mais frequentes durante a fase do estudo com ocorrência > 1 animal (não pré-existente).

SINAL CLÍNICO FASE DO ESTUDO (DIAS 0-7)	PLACEBO n=220*	APOQUEL n=216*
	n (%)	n (%)
Vômito	4 (1,8)	5 (2,3)
Diarreia	2 (0,9)	5 (2,3)
Dermatites	2 (0,9)	3 (1,4)
Letargia	2 (0,9)	3 (1,4)
Anorexia	0 (0,0)	3 (1,4)
Polidipsia	0 (0,0)	3 (1,4)

* Média de dias em risco: grupo do placebo =7,6, grupo de APOQUEL =7,8.

SEGURANÇA NOS ESTUDOS CLÍNICOS DE CAMPO

Globalmente, mais de 1200 pacientes clínicos com doença cutânea alérgica e atópica foram admitidos em estudos pré-aprovação avaliando a eficácia e segurança de APOQUEL. Entre estes pacientes estão cães de propriedade de clientes que foram tratados com segurança com a dose recomendada na bula de APOQUEL por mais de 2 anos sob um protocolo de terapia de continuação aberto a cães que haviam participado de qualquer estudo clínico.

Os estudos clínicos de campo de segurança e eficácia, nos quais cães com doença de ocorrência natural são tratados, ajudam a prever o perfil de efeitos colaterais de um medicamento. Estes estudos admitem cães de várias raças e idades a fim de representar a população alvo na qual a droga será usada uma vez aprovada e comercializada.

DERMATITE ALÉRGICA²⁶

Os cães foram admitidos em 26 clínicas veterinárias gerais neste estudo controlado por placebo para demonstrar a eficácia e a segurança de APOQUEL para prurido associado à dermatite alérgica. Os cães foram tratados duas vezes ao dia com oclacitinib 0,4-0,6 mg/kg (n=216) ou placebo (n=220) por até 7 (+ 2) dias durante o período do estudo.

Os cães tratados no estudo de APOQUEL tinham idades que variavam de 6 meses a 18 anos e peso entre 3 e 56 kg. Os cães estudados incluíram machos (48,6%) e fêmeas (51,4%), castrados (~95%) e intactos (~5%), de raças puras (68,5%) e mestiços (31,5%). As raças puras representadas no estudo com maior frequência eram os Golden Retrievers, Labrador Retrievers, Shih Tzus, e Jack Russell Terriers.

Durante o período do estudo, os eventos adversos relatados com maior frequência foram sinais gastrintestinais (vômito e diarreia; Tabela 12).

Tabela 13 | Resumo das alterações nos exames laboratoriais em cães alérgicos (estudo norte-americano) - Resumo das anormalidades hematológicas/ químicas clínicas mais frequentes durante a fase do estudo com ocorrência em > 1 animal (não pré-existentes).

ANORMALIDADE HEMATOLÓGICA/ BIOQUÍMICA FASE DO ESTUDO (DIAS 0-7)	PLACEBO n=220*	APOQUEL n=216*
	n (%)	n (%)
Atividade enzimática hepática elevada **	6 (2,7)	8 (3,7)
Anemia (não anteriormente especificada)	1 (0,5)	3 (1,4)

Média de dias em risco: grupo do placebo=7,6, grupo de APOQUEL =7,8.

** Pode ser atribuído à atividade elevada de fosfatase alcalina (ALP), transaminases hepáticas (ALT, AST), ou gama-glutamil transferase (GGT).

Durante a fase de estudo de 7 dias, as alterações mais comumente relatadas na bioquímica clínica e na hematologia foram uma diminuição do número de hemácias e de hematócrito e uma elevação das enzimas hepáticas (Tabela 13). Estas alterações não estavam associadas a sinais clínicos em uma grande porcentagem dos cães. Todos os cães com anemia (classificados como não anteriormente especificado), com exceção de um cão tratado com APOQUEL, apresentaram contagens de hemácias abaixo da faixa de referência antes do início do tratamento de estudo. Nenhum dos relatos de anemia no grupo de APOQUEL foi considerado como provavelmente relacionado ao tratamento com APOQUEL.

DERMATITE ATÓPICA²⁸

Os cães foram admitidos em 18 clínicas veterinárias especializadas em dermatologia neste estudo controlado por placebo para demonstrar a eficácia e segurança de APOQUEL para o controle das manifestações clínicas de DA. Os cães foram tratados duas vezes ao dia com oclacitinib (n=152) 0,4-0,6 mg/kg por 14 dias, seguidos por

Tabela 14 | Resumo dos eventos adversos relatados com maior frequência em cães atópicos (estudo norte-americano) - Relatos do Dia 0-14 e relacionados em ordem decrescente de frequência no grupo de tratamento com APOQUEL.

SINAL CLÍNICO	PLACEBO (n=147)*	APOQUEL (n=152)*
Diarreia	3,4%	4,6%
Vômito	4,1%	3,9%
Anorexia	0	2,6%
Novo nódulo cutâneo ou subcutâneo	2,7%	2,6%
Letargia	1,4%	2,0%

0,4-0,6 mg/kg uma vez ao dia, ou com placebo (n=147) utilizando a mesma posologia. O tratamento foi administrado por até 112 dias durante o período do estudo.

Os cães tratados no estudo com APOQUEL tinham idades entre 1 e 13 anos e pesavam entre 3,4 e 77,2 kg. Cães de ambos os sexos foram igualmente representados, sendo que a maioria deles (>90%) era castrada.

Os efeitos colaterais mais comumente relatados entre os Dias 0-14 nos cães tratados com APOQUEL foram diarreia, vômito e anorexia (Tabela 14).

Nos estudos clínicos globais em cães alérgicos e atópicos, os cães tratados com APOQUEL foram tratados com uma ampla variedade de medicamentos concomitantes, inclusive: antibióticos, anestésicos, AINE e ectoparasiticidas (vide Apêndice 4).

Animais pertencentes a clientes com doença de ocorrência natural são tratados com a dose preconizada em bula (Figura 35).

Os estudos de segurança em animais de laboratório conduzidos com APOQUEL revelaram, em geral, que os efeitos colaterais observados em cães expostos a doses exageradas por um período prolongado de tempo eram:

- Relacionados aos efeitos farmacológicos da droga
- Reversíveis
- Relacionados à dose
- Relacionados à idade e ao estado imunológico intrínseco dos cães tratados

SEGURANÇA EM CÃES DE LABORATÓRIO DE MAIS DE 12 MESES DE VIDA¹⁴

O principal estudo de segurança em laboratório de apoio ao registro de APOQUEL em cães foi um teste rigoroso do potencial tóxico da molécula. Neste estudo, cães de aproximadamente 12 meses de vida no início do estudo receberam doses de maleato de oclacitinib a 0, 0,6, 1,8 ou 3,0 mg/kg por via oral duas vezes por dia, por 6 semanas, e subsequentemente uma vez ao dia, por mais 20 semanas. Normalmente, as doses neste tipo de estudo representam 1X, 3X e 5X a dose preconizada em bula. Contudo, pelo fato de que a posologia recomendada na bula de APOQUEL é de duas vezes ao dia por 14 dias e subsequentemente uma vez por dia como terapia de manutenção, as exposições à droga neste estudo foram maiores do que 1X, 3X e 5X as doses de um típico estudo de margem de segurança. Os sinais clínicos observados estavam relacionados à ação farmacológica de APOQUEL que age moderando a reação imunológica exacerbada em cães com condições alérgicas e atópicas (Tabela 15). Os efeitos observados em cães tratados com APOQUEL neste estudo foram geralmente leves e não progressivos.

As observações clínicas mais comumente observadas neste estudo foram dermatite (incluindo pododermatite, cistos interdigitais, dermatite úmida, inchaço entre os dedos, coxins ulcerados) e papilomas. Achados típicos com 1x a dose recomendada em bula incluíram cistos interdigitais (furunculose) e linfadenopatia associada e papilomas

ocasionais na patologia macroscópica. Alterações mínimas foram observadas na histopatologia de cães que receberam 1x a dose recomendada; as alterações foram normalmente leves e reversíveis mediante a cessação do tratamento. Nos múltiplos da dose recomendada, outros achados histopatológicos incluíram redução da celularidade em órgãos linfoides e redução da celularidade na medula óssea. Estes achados histopatológicos foram, no geral, não clinicamente relevantes em cães de 12 meses de vida ou mais no início do tratamento e foram observados com a administração crônica do medicamento em doses próximas ou além de 5x a dose recomendada.

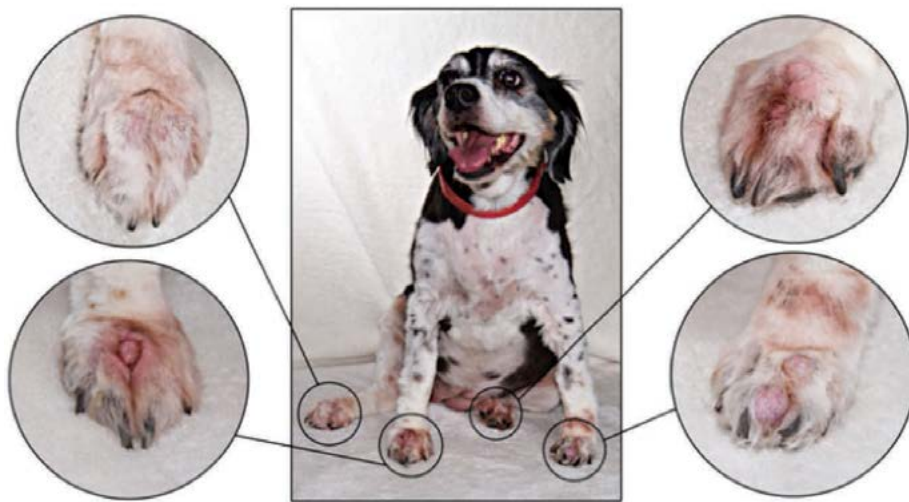
Tabela 15 | Resumo das observações clínicas em estudos de segurança em laboratório em cães adultos de 12 meses de vida ou mais.

VARIÁVEL	RESULTADOS
Peso Corporal	Nenhum efeito
Consumo de alimento	Nenhum efeito
Exame oftalmológico	Nenhum efeito
Observações clínicas (mascaradas)	Observações podais e pele (dermatite*, pápulas, edema, eritema, alopecia local) com linfonodos aumentados perifericamente; papilomas cutâneos; mínimos efeitos gastrintestinais
Lesões macroscópicas (mascaradas)	Furunculose interdigital, linfonodos aumentados associados ao membro afetado; número e intensidade relacionados à dose
Lesões microscópicas	Redução da celularidade dos tecidos linfoides e da medula óssea sem alterações claras na razão mielóide: eritróide, hiperplasia linfóide e inflamação crônica ativa em linfonodos de drenagem podais; aumento de intensidade em geral entre os grupos de acordo com a dose
Patologia clínica	Efeitos hematológicos leves e ligeira redução de proteínas; nenhuma alteração bioquímica significativa

* O termo dermatite inclui pododermatite, cistos interdigitais, dermatite úmida, edema entre os dedos e úlceras nos coxins.

APOQUEL (oclacitinib) é indicado para uso em cães de 12 meses de vida ou mais.

Algumas das alterações mais comumente relatadas entre cães tratados com APOQUEL incluíram reduções de hematócrito, diminuição dos reticulócitos e diminuição dos linfócitos. Estas alterações foram normalmente relacionadas à dose. Em estudos de segurança em laboratório, as alterações na patologia clínica e na hematologia de cães tratados com 1X a dose recomendada em bula por períodos de tempo de até 6 meses não foram biologicamente significativas, e as variações observadas normalmente não ficaram fora das faixas de normalidade.



Pododermatite alérgica

Quando cães mais jovens (6 meses de vida no início do tratamento) foram expostos a doses elevadas de oclacitinib por períodos prolongados, as alterações na histopatologia foram de natureza semelhante às dos cães mais velhos, mas com probabilidade de serem de maior intensidade e de estarem associadas a sinais clínicos como infecções bacterianas e demodicidose. Além do fato da DA ser um diagnóstico de exclusão raramente feito em cães jovens, estes achados em cães mais jovens contribuíram para a limitação contida em bula para o tratamento de cães acima de 1 ano de idade.

VACINAÇÃO E APOQUEL

REAÇÃO À VACINAÇÃO: Com qualquer terapia administrada cronicamente, especialmente as que agem farmacologicamente modulando a reação imunológica, a capacidade de administrar concomitantemente o produto com as vacinas normalmente aplicadas é uma vantagem importante. Foi realizado um estudo para demonstrar

Em estudos de segurança em laboratório, cães acima de 1 ano de idade receberam com segurança doses elevadas até 10X acima da recomendada em bula, e por períodos prolongados de tempo de até 26 semanas.

Quando avaliados em conjunto, os estudos de segurança em laboratório demonstraram que os efeitos colaterais relacionados ao tratamento com APOQUEL (oclacitinib) são:

- Relacionados aos efeitos farmacológicos da droga
- Reversíveis
- Relacionados à dose
- Relacionados à idade e estado imunológico intrínseco dos cães tratados

que cães tratados com APOQUEL poderiam produzir uma resposta sorológica quando vacinados com uma vacina viva modificada multivalente contendo vírus da cinomose canina (CDV), parvovirose canina (CPV), vírus da parainfluenza canina (CPIV) (Duramune® Max-5) e com a vacina do vírus da raiva (VR) inativado (IMRAB®)³¹.

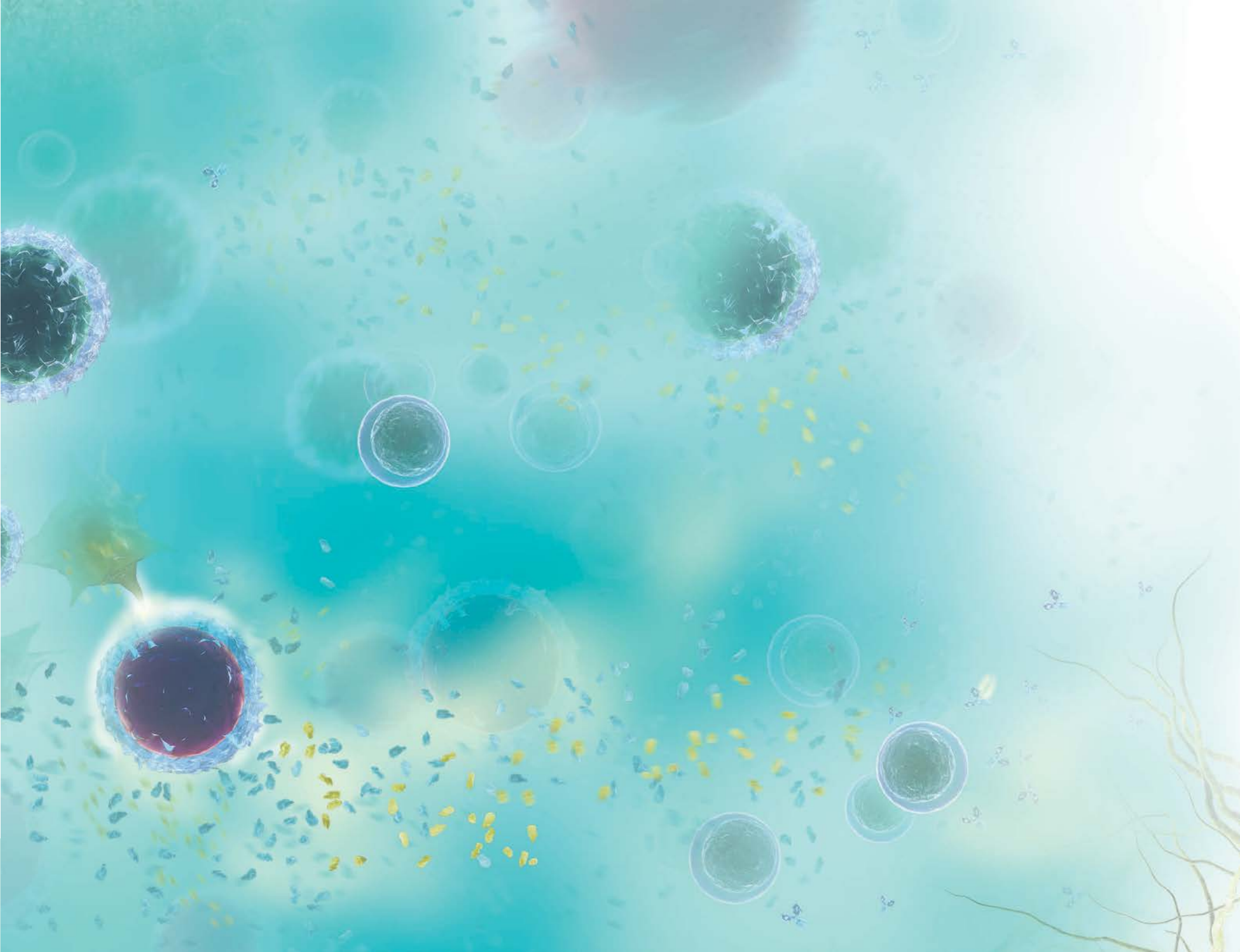
Cães de dezesseis semanas de vida foram tratados com 1,8 mg/kg (3X a dose mais alta recomendada em bula) de APOQUEL duas vezes ao dia por 12 semanas; os cães controle receberam placebo. Nos Dias 28 e 56 do tratamento, os cães foram vacinados com Duramune® Max-5. No Dia 56, eles receberam uma dose única de IMRAB®. Respostas sorológicas adequadas foram alcançadas para VR, CDV e CPV em todos os cães. Alcançou-se resposta sorológica para CPIV em 6 de 8 cães (Tabela 16).

Tabela 16 | Resumo das titulações de anticorpos em cães vacinados durante o curso de tratamento com APOQUEL - Resumo das titulações de anticorpos virais mensuradas no Dia 84, um mês após as vacinações primárias, em cães tratados com placebo ou APOQUEL.

CRITÉRIOS DE TITULAÇÃO DE ANTICORPOS VIRAIS			
VÍRUS	CRITÉRIO DE TITULAÇÃO "PADRÃO"	PLACEBO (2X dia)	APOQUEL (1,8 mg/kg 2X/dia)
		Critério de Titulação Atendido: Aumento de 4X OU Titulação "Padrão" Alcançada	
Cinomose	1:32	8 de 8	8 de 8
Parvovirose	1:80	8 de 8	8 de 8
Parainfluenza	1:16	8 de 8	6 de 8
Raiva	1:50 0,5 IU/mL	8 de 8	8 de 8

Não há contraindicação em bula para vacinação de cães tratados com APOQUEL (oclacitinib).

É importante mencionar que apesar da pouca idade dos cães e das doses elevadas administradas por períodos prolongados de tempo, nenhum cão desenvolveu demodicidose. ■



8 | Apêndices

NESTE CAPÍTULO

Apêndice 1: Escala Analógica Visual (EAV) para Proprietários de Pets

Apêndice 2: Escala Analógica Visual (EAV) para Veterinários

Apêndice 3: Índice de Extensão e Intensidade da Dermatite Atópica Canina - 2 (CADESI-02)

Apêndice 4: Lista de Terapias Usadas Concomitantemente

APÊNDICE 1: ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV) PARA PROPRIETÁRIOS DE PETS UTILIZADA PARA MENSURAR A INTENSIDADE DO PRURIDO

Através desta ferramenta, obtém-se uma 'pontuação' do grau de intensidade do prurido sofrido pelo cão marcando-se linhas baseadas nas correspondentes descrições clínicas. A localização na linha de 10 cm é medida da parte inferior até a marca feita para se chegar a uma pontuação de 0 a 10. As linhas à esquerda de cada coluna de texto indicam réguas de 10 cm com descritores de texto em intervalos de 2 cm. Isto permite realizar medições das áreas afetadas.

INSTRUÇÕES PARA O PROPRIETÁRIO

Esta escala se destina a registrar a intensidade da coceira do cão (atividade pruriginosa) durante as últimas 24 horas. Coceira pode incluir os atos de se arranhar, morder, lambar, roer, mordiscar e/ou esfregar. Leia todas as descrições abaixo começando de baixo para cima. Então, use um marcador de texto (não lápis) para colocar uma única linha horizontal cruzando qualquer parte da linha vertical exibida do lado esquerdo para indicar o ponto em que você acha que corresponde à coceira do seu cão.

PROPRIETÁRIO

Coceira extremamente intensa: O cão está se arranhando, mordendo, lambendo quase que continuamente. A coceira praticamente nunca para, independentemente de qualquer outra coisa que esteja acontecendo ao redor do cão.

Coceira intensa: Episódios prolongados de coceira quando o cão está acordado. A coceira ocorre à noite e também quando está comendo, brincando, se exercitando ou quando está distraído de outra forma.

Coceira moderada: Episódios regulares de coceira quando o cão está acordado. Pode ocorrer coceira à noite e acordar o cão. Não há coceira ao comer, brincar, se exercitar ou quando o cão está distraído.

Coceira leve: Episódios mais frequentes de coceira. Podem-se observar episódios ocasionais de coceira à noite. Sem coceira enquanto dorme, come, brinca, se exercita ou quando está distraído.

Coceira muito leve: Episódios ocasionais de coceira. O cão está se coçando ligeiramente mais do que antes do problema começar.

Cão normal: Não há problemas de coceira.

APÊNDICE 2: ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV) PARA VETERINÁRIOS USADA PARA MENSURAR A QUANTIDADE DE DERMATITE

VETERINÁRIO

Dermatite extremamente intensa: Evidências extensivas de lesão crônica e/ou infecções/escoriações ativas.

Dermatite intensa.

Dermatite moderadamente intensa.

Dermatite moderada.

Dermatite leve.

Cão Normal: Não há problema de dermatite.

10 cm de linhas, com textos de descrição em intervalos de 2 cm.

APÊNDICE 3: ÍNDICE DE EXTENSÃO E INTENSIDADE DA DERMATITE ATÓPICA CANINA-02 (CADESI-02)

MEDIDA VALIDADA USADA POR DERMATOLOGISTAS VETERINÁRIOS (INVESTIGADORES) PARA AVALIAR AS LESÕES DE PELE

- Verifica 3 fatores para cada local anatômico avaliado: eritema (E), liquenificação (L) e escoriações (X)
- Cada uma de 120 observações classificadas de acordo com uma escala de 0 a 3:
 - 0 = normal ou ausente
 - 1 = leve
 - 2 = moderado
 - 3 = intenso
- Pontuação total máxima de 360

LOCAL	E	L	X	LOCAL	E	L	X	LOCAL	E	L	X
FACE				ABDÔMEN				PÉ, TRASEIRO ESQ, DORSAL			
PINA ESQUERDA, CONVEXO				TÓRAX, DORSAL				MEMBRO, FRONT DIR, MEDIAL			
PINA ESQUERDA, CÔNCAVO				TÓRAX, LATERAL ESQUERDO				MEMBRO, FRONT DIR, LATERAL			
PINA DIREITA, CONVEXO				TÓRAX, LATERAL DIREITO				PÉ, FRONTAL DIREITO, PALMAR			
PINA DIREITA, CÔNCAVO				LOMBAR, DORSAL				PÉ, FRONTAL DIREITO, DORSAL			
PESCOÇO, DORSAL				FLANCO, ESQUERDO				MEMBRO, TRAS DIR, MEDIAL			
PESCOÇO, VENTRAL				FLANCO, DIREITO				MEMBRO, TRAS DIR, LATERAL			
PESCOÇO, LATERAL ESQ				MEMBRO, FRONT ESQ, MEDIAL				PÉ, TRASEIRO DIREITO, PLANTAR			
PESCOÇO, LATERAL DIR				MEMBRO, FRONT ESQ, LATERAL				PÉ, TRASEIRO DIREITO, DORSAL			
AXILA, ESQUERDA				PÉ, FRONTAL ESQ, PALMAR				PERÍNEO			
AXILA, DIREITA				PÉ, FRONTAL ESQ, DORSAL				CAUDA, DORSAL			
ESTERNO				MEMBRO, TRAS ESQ, MEDIAL				CAUDA VENTRAL			
INGUINAL, ESQUERDA				MEMBRO, TRAS ESQ, LATERAL				COMENTÁRIOS:			
INGUINAL, DIREITA				PÉ, TRASEIRO ESQ, PLANTAR							
SUBTOTAIIS				SUBTOTAIIS				SUBTOTAIIS			
PONTUAÇÃO TOTAL DO CADESI											

APÊNDICE 4: RELAÇÃO DE TERAPIAS UTILIZADAS CONCOMITANTEMENTE NOS ESTUDOS CLÍNICOS

Os cães tratados com APOQUEL (oclacitinib) receberam várias medicações concomitantes nos estudos principais de campo nos EUA, Europa e Austrália. Algumas dessas estão relacionadas neste Apêndice.

Entre algumas das categorias de terapias concomitantes recebidas pelos cães tratados com APOQUEL estão:

- Antimicrobianos
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)
- Antiparasitários
- Anestésicos/sedativos
- Vacinas

Número de cães tratados com APOQUEL que receberam ANTIMICROBIANOS selecionados

ESTUDOS DE CAMPO DE APOQUEL	
ANTIMICROBIANOS	Total (n=1416)
Cefalexina	140
Cefovecina	19
Cefpodoxime	95
Enrofloxacina	16
Enrofloxacina, combinação	59
Cetoconazol	126
Marbofloxacina	9

Número de cães tratados com APOQUEL que receberam ANTI-INFLAMATÓRIOS selecionados

ESTUDOS DE CAMPO DE APOQUEL	
ANTI-INFLAMATÓRIO	Total (n=1416)
Ácido acetilsalicílico	4
Carprofeno	23
Coxibes	3
Firocoxib	1

Número de cães tratados com APOQUEL que receberam
ANTIPARASITÁRIOS selecionados

ESTUDOS DE CAMPO DE APOQUEL	
ANTIPARASITÁRIO	Total (n=1416)
Amitraz, combinações	13
Fipronil	272
Fipronel, combinações	247
Imidacloprida	185
Ivermectina	265
Ivermectina, combinações	103
Milbemicina	127
Milbemicina, combinações	79
Moxidectina, combinações	66
Nitempiram	17
Selamectina	318
Espinosad	113

Número de cães tratados com APOQUEL que receberam
ANESTÉSICOS/SEDATIVOS selecionados

ESTUDOS DE CAMPO DE APOQUEL	
ANESTÉSICO/SEDATIVO	Total (n=1416)
Alprazolam	4
Isoflurano	8
Fenobarbital	6

Número de cães tratados com APOQUEL que receberam
VACINAS selecionadas

ESTUDOS DE CAMPO DE APOQUEL	
VACINA	Total (n=1416)
Vacina contra <i>Bordetella</i>	27
Vacina contra <i>Borrelia</i>	1
Vacina contra o vírus da raiva	30
Vírus vivo da cinomose canina + adenovírus canino vivo + vírus vivo da parainfluenza canina + parvovírus vivo canino + bacterina inativada de <i>Leptospira</i>	12
Vírus vivo da cinomose canina + adenovírus canino vivo + vírus vivo da parainfluenza canina + parvovírus vivo canino + coronavírus inativado canino + bacterina inativada de <i>Leptospira</i>	5

Número de cães tratados com APOQUEL que receberam
VACINAS selecionadas (continuação)

ESTUDOS DE CAMPO DE APOQUEL	
VACINA	Total (n=1416)
Vírus da cinomose canina + adenovírus canino + vírus da parainfluenza canina + parvovirose canina	13
Vírus da cinomose canina + adenovírus canino + vírus da parainfluenza canina	2
Vírus da parainfluenza canina	4
Adenovírus canino	2
Parvovirose canina	1
Bacterina inativada de <i>Leptospira</i>	9
Coronavírus canino inativado	1

Número de cães tratados com APOQUEL que receberam
CICLOSPORINA e OUTROS AGENTES selecionados

ESTUDOS DE CAMPO DE APOQUEL	
AGENTE	Total (n=1416)
Imunoterapia	259
Ciclosporina	4
Soluções intravenosas	3
Levotiroxina sódica	47
Cloreto de sódio	1

Referências

1. Zoetis Inc., data on file, 2012.
2. Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and neurophysiology of pruritus. **Semin Cutan Med Surg.** 2011;30:64-70.
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; 15;241(2):194-207.
4. Metz M, Grundmann S, Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. **Vet Dermatol.** 2011; 22(2):121-31.
5. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, Teel JF, Bammert GF, Dunham SA, Fuller TE, McCall RB. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. **Vet Dermatol.** 2013; 24(1):48-e12.
6. Murphy K. **Janeway's Immunobiology.** 8th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2012.
7. Sigal LH. Basic science for the clinician 41: tails of cytokine receptor activation and control: JAKs, STATs, PIASs, and SOCSs. **J Clin Rheumatol.** 2006; 12(6):315-19.
8. Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAKSTAT. **Science.** 2002; 31;296(5573):1653-5.
9. Boothe, Dawn Merton. **Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics.** WB Saunders. Philadelphia 2001. p. 326-228.
10. Gonzales AJ. Oclacitinib (Apoquel; Zoetis) is a novel Janus kinase inhibitor that has activity against canine pro-allergic and proinflammatory cytokines. **Vet Dermatol.** 2013;24:377-397.
11. Data on file. APOQUEL® (oclacitinib). Zoetis.
12. Gonzales AJ. In vitro effects of PF-03394197 on kinase activity and cytokine function. Zoetis Study 7960Z-60-11-B95, 24 January 2012.
13. Bowman JW. PF-03394197 IC50 values from beagles or a mixed breed dog colony determined by a canine whole blood T-cell in vitro proliferation (inhibition) assay. Zoetis Study 7960W-60-08-779, 28 March 2008.
14. Zoetis Study 1462N-60-10-A29, data on file.
15. Collard WT, Hummel BD, Fielder AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, Malpas PB, Stegemann MR. The pharmacokinetic of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. **J Vet Pharmacol Ther,** 2014;37(3):279-285.
16. Mullins M. Metabolic drug-drug interactions of PF-03394197 and PF-04321856 with canine cytochrome P450 enzymes. Zoetis Study 7560W-60-07-717, 19 January 2012.
17. Gonzales AJ. Determination of anti-pruritic efficacy of two compounds following a one-time oral administration in dogs exhibiting pruritus associated with flea allergic dermatitis. Zoetis Study 7061W-60-08- 843, 17 January 2012.
18. Fleck T, Humphrey W, Coscarelli E, Galvan B, Aleo M, Gonzales A, Shelly J, Mahabir S, McCall R. Comparison of the Janus kinase (JAK) inhibitor, oclacitinib, and prednisolone in canine models of pruritus (abstract). **Vet Dermatol,** 2012, 23(Suppl.-1):38.
19. Zoetis Study 7D62W-62-10-A27, data on file.
20. Zoetis Study 77D51R-60-11-B64, data on file.
21. Fleck T, et al. Comparison of the onset and anti-pruritic activity of the JAK inhibitor oclacitinib to prednisolone and dexamethasone in an IL-31 canine model of pruritus. **NAVDF** 2013.

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

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

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

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

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

27. Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. **Vet Dermatol**, 2014;25:512-e86.

28. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JS, Stegemann MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. **Vet Dermatol**, 2013; 24:587-e-142.

29. Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. **Vet Dermatol**, 2015; 26:23-e8.

30. Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. **Vet Dermatol**, 2015;26:171-e35.

31. Zoetis Study 1462N-60-09-927, data on file.



SAC: 0800 011 19 19 | adm-sac@zoetis.com
Para mais informações consulte o site www.zoetis.com.br

