

STERILE DIN 02453657

Veterinary Use Only

Zycortal® Suspension

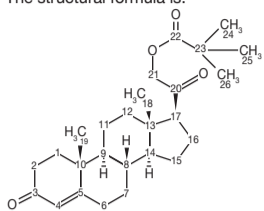
Desoxycortone pivalate prolonged-release suspension for injection

25 mg/mL

THERAPEUTIC CLASSIFICATION:
Mineralocorticoid.

DESCRIPTION:
Chemically, desoxycorticosterone pivalate is: 21-(2,2-diméthyl-1-oxopropoxy)-pregn-4-ene-3,20-dione.

The structural formula is:



Molecular formula: C₂₈H₃₈O₄

ACTIVE INGREDIENTS:
Each mL contains 25 mg desoxycortone pivalate, USP (equivalent to 19.9 mg/mL desoxycortone as base).
Preservative: Chlorocresol, 1 mg/mL.

INDICATIONS:
For use as replacement therapy for mineralocorticoid deficiency in dogs with primary hypoadrenocorticism (Addison's disease).

DOSAGE AND ADMINISTRATION:
Prior to each use, thoroughly shake the vial to resuspend the product. Zycortal Suspension replaces the mineralocorticoid hormones only. Dogs with combined glucocorticoid and mineralocorticoid deficiency should also be treated with an appropriate glucocorticoid.

Zycortal Suspension is intended for long term administration at intervals and dosages dependent upon individual patient response. Tailor the dose of Zycortal Suspension and the concurrently administered glucocorticoid replacement therapy to the individual animal based on clinical response and normalization of Na⁺/K⁺ concentrations.

Initial dose: The initial dose is 2.2 mg/kg body weight administered by subcutaneous injection.

Interim monitoring visit: Re-evaluate the dog and measure the serum sodium/potassium (Na⁺/K⁺ ratio) approximately 10 days after the first dose, which is the time to maximum concentration (T_{max}) of desoxycorticosterone (see CLINICAL PHARMACOLOGY). If the dog's clinical signs have worsened or not resolved, adjust the dose of glucocorticoid and/or investigate other causes of the clinical signs.

Second dose of Zycortal Suspension: At approximately 25 days after the first dose, re-evaluate the dog and repeat the Na⁺/K⁺ ratio.

- If the dog is clinically normal and has a normal Na⁺/K⁺ ratio on Day 25, adjust the dose based on the Day 10 Na⁺/K⁺ ratio using the guidelines in Table 1, below.
- If the dog is both clinically normal and has a Na⁺/K⁺ ratio > 32 on Day 25, either adjust the dose based on the Day 10 Na⁺/K⁺ ratio according to Table 1 or delay the dose (see Prolonging the dosing interval).
- If the dog is either not clinically normal or if the Na⁺/K⁺ ratio is abnormal on Day 25, adjust the dose of glucocorticoid or Zycortal Suspension (see Subsequent doses and long term management).

Table 1: Day 25: Administering the second dose of Zycortal Suspension

If the Day 10 Na ⁺ /K ⁺ ratio is:	Do not administer Dose 2 on Day 10	25 days after the first dose, administer Zycortal Suspension, as follows:
≥ 34		Decrease dose to: 2.0 mg/kg
32 to < 34		Decrease dose to: 2.1 mg/kg
27 to 32		Continue 2.2 mg/kg
≥ 24 to < 27		Increase dose to: 2.3 mg/kg
< 24		Increase dose to: 2.4 mg/kg

Prolonging the dosing interval: If the dog is clinically normal and the Day 25 Na⁺/K⁺ ratio is > 32, it is possible to prolong the dosing interval instead of adjusting the dose as described in Table 1. Evaluate the electrolytes every 3-7 days until the Na⁺/K⁺ ratio is < 32, and then administer 2.2 mg/kg of Zycortal Suspension.

Subsequent doses and long term management: For subsequent doses, use the following guidelines if the dog is not clinically normal and/or has abnormal Na⁺ or K⁺ concentrations:

- Clinical signs of polyuria/polydipsia: Decrease the glucocorticoid dose first. If the polyuria/polydipsia persists, then decrease the dose of Zycortal Suspension without changing the dosing interval.
- Clinical signs of depression, lethargy, vomiting, diarrhea or weakness: Increase glucocorticoid dose.
- Hyperkalemia, hyponatremia or Na⁺/K⁺ ratio < 27: Decrease the Zycortal Suspension dosing interval by 2-3 days.
- Hypokalemia or hypernatremia: Decrease the Zycortal Suspension dose.

Prior to a stressful situation, consider temporarily increasing the dose of replacement glucocorticoid.

CONTRAINDICATIONS:
Do not use Zycortal Suspension in dogs that have previously had a hypersensitivity reaction to desoxycorticosterone pivalate.

CAUTIONS:
Any dog presenting with severe hypovolemia, dehydration, pre-renal azotemia and inadequate tissue perfusion ("Addisonian crisis") must be rehydrated with intravenous fluid (saline) therapy before starting treatment with Zycortal Suspension.

Avoid inadvertent intravenous injection which may have an adverse effect on the dog. The effectiveness of Zycortal Suspension may be reduced if potassium-sparing diuretics, such as spironolactone, are administered concurrently.

Use Zycortal Suspension with caution in dogs with congestive heart disease, edema, severe renal disease or primary hepatic failure. Desoxycorticosterone pivalate may cause polyuria, polydipsia, increased blood volume, edema and cardiac enlargement. Excessive weight gain may indicate fluid retention secondary to sodium retention.

The safety of desoxycorticosterone pivalate has not been established in breeding, pregnant and lactating dogs and dogs less than 6 months of age.

WARNINGS:
Keep out of reach of children.

ADVERSE REACTIONS:
One hundred fifty-two dogs were included in the field safety analysis. Adverse reactions are summarized in Table 2.

Table 2: Percentage of dogs with adverse reactions in the field study

Adverse reaction	Zycortal Suspension (n = 113 dogs)	Active control (n = 39 dogs)
Polyuria	15.0% (17)	12.8% (5)
Polydipsia	13.3% (15)	15.4% (6)
Depression/lethargy	9.7% (11)	2.6% (1)
Inappropriate urination	8.0% (9)	10.3% (4)
Alopecia	5.3% (6)	5.1% (2)
Decreased appetite/anorexia	4.4% (5)	2.6% (1)
Panting	3.5% (4)	0
Vomiting	3.5% (4)	0
Diarrhea	2.7% (3)	7.7% (3)
Shaking/trembling	2.7% (3)	2.6% (1)
Polyphagia	1.8% (2)	2.6% (1)
Urinary tract infection	1.8% (2)	0
Urinary incontinence	0.9% (1)	2.6% (1)
Restlessness	0.9% (1)	2.6% (1)
Urticaria/facial edema	0	5.1% (2)

One dog with a pre-existing Grade III/IV murmur developed congestive heart failure 17 days after the first administration of Zycortal Suspension and was removed from the study.

In addition to the adverse reactions reported during the field study, post-approval adverse drug experience reporting for desoxycorticosterone pivalate suspension for injection included reports of anaphylaxis and anemia.

To report suspected adverse drug reactions, contact Dechra at (855) 332-9334.

CLINICAL PHARMACOLOGY:
Desoxycorticosterone is a corticosteroid with primarily mineralocorticoid activity, similar to aldosterone. In the kidney, desoxycorticosterone causes sodium and chloride ion retention, and hydrogen and potassium ion excretion, creating an osmotic gradient that promotes water absorption from the renal tubules. This increases extracellular fluid volume, leading to blood volume expansion, improved venous return to the heart, and increased cardiac output.

After subcutaneous administration of 11 mg/kg body weight (five times the labeled starting/initial dose of 2.2 mg/kg) of Zycortal Suspension, the plasma half-life (mean ± standard deviation) is approximately 17 ± 7 days, with a maximum concentration (C_{max}) of 13.2 ± 5 ng/mL, and time to maximum concentration (T_{max}) of 10 ± 3.5 days.

EFFECTIVENESS:
A double-blinded, multi-site, 180-day field study evaluated the effectiveness of Zycortal Suspension compared to an FDA-approved desoxycorticosterone pivalate active control. One hundred fifty-two (152) dogs of various breeds, 0.5-12.4 years of age and weighing 2.1-134.6 lbs (0.95-61.2 kg) were enrolled. One hundred thirteen (113) dogs were treated with Zycortal Suspension and 39 dogs were treated with the active control. Both groups were administered an initial dose of 2.2 mg/kg. Subsequent doses administered and/or frequency of administration were adjusted according to the clinical needs of the dog.

A dog was considered a treatment success if it remained clinically normal or had improved clinical signs compared to baseline and the Na⁺ and K⁺ concentrations were within the reference range of the analyzer, or the Na⁺/K⁺ ratio was between 27-32. Success rates for Zycortal Suspension and active control on Day 90 were 86.2% and 85.1% respectively.

The mean final dose for Zycortal Suspension was 1.9 ± 0.27 mg/kg (range 1.2-2.5 mg/kg) and the mean final dose interval was 38.5 ± 12.5 days (range 20-99 days) with the majority of dogs having a dosing interval between 20 and 46 days.

ANIMAL SAFETY:
In a laboratory study, Zycortal Suspension was administered via subcutaneous injection to 32 Beagle dogs at doses of 0, 1, 3 and 5 times the labeled starting dose (1X = 2.2 mg/kg), once every 21 days for 6 months, for a total of 9 injections. The volume injected in 3X and 5X dogs was equally divided between three and five sites, respectively. Dogs in the 1X Group were dosed at a single injection site. Control dogs (0X) received subcutaneous injections of 0.9% sodium chloride at a volume equivalent to the 5X dose.

The most frequently noted abnormal clinical observations were injection site reactions in treated dogs, characterized by erythema and edema. Clinical pathology findings considered related to Zycortal Suspension treatment included: decreased mean corpuscular volume in 3X and 5X groups; increased globulin concentrations in all treated groups; decreased potassium concentrations in all treated groups; increased sodium concentrations in all treated groups; decreased chloride concentrations in the 3X group; decreased blood urea nitrogen concentrations in all treated groups; and decreased urine specific gravity concentrations in all treated groups. Gross necropsy findings considered treatment-related included: subcapsular and cortical renal cysts, corresponding histologically with vascular tunica media hyperplasia; and irregular white plaques in the injection site subcutaneous tissue, corresponding histologically with granulomatous inflammation. Additional histology findings considered treatment-related included: chronic inflammation of the renal cortices, cortical tubular basophilia, cortical tubular dilation, glomerulopathy (3X and 5X groups), and adrenal gland vacuolation (zona glomerulosa).

STORAGE:
Store between 15-30°C. Do not freeze. Use within 120 days of first puncture.

PRESENTATION:
Zycortal Suspension is supplied as a 4 mL multi-dose vial.

© 2016 Dechra Ltd.
Zycortal is a registered trademark of Dechra Ltd. All rights reserved.
Dechra Ltd., Staffordshire, ST17 1XW, United Kingdom

Imported and distributed by:
Dechra Veterinary Products Inc.
1 Holiday Avenue
East Tower
Suite 345
Pointe-Claire
Québec
Canada
H9R 5N3

STÉRILE DIN 02453657

Usage vétérinaire seulement

Zycortal® Suspension

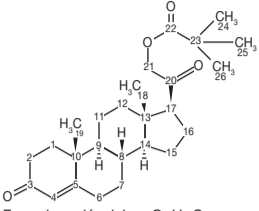
Suspension injectable à libération prolongée de pivalate de desoxycortone

25 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE:
Minéralocorticoids.

DESCRIPTION:
La formule chimique du pivalate de desoxycorticostérone est la suivante : 21-(2,2-diméthyle-1-oxopropoxy)-pregn-4-ene-3,20-dione.

La formule développée est la suivante :



Formule moléculaire : C₂₈H₃₈O₄

INGRÉDIENTS ACTIFS :
Chaque mL contient 25 mg de pivalate de desoxycortone, USP (équivalent à 19.9 mg/mL de desoxycortone à l'état basal).
Agent de conservation : Chlorocresol, 1 mg/mL.

INDICATIONS :
Pour une thérapie de substitution dans le cas d'une carence en minéralocorticoides chez les chiens souffrant d'hypoadrénocorticisme (maladie d'Addison).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :
Avant chaque utilisation, bien agiter la fiole pour remettre le produit en suspension. Zycortal Suspension remplace uniquement les hormones minéralocorticoides. Les chiens présentant une insuffisance simultanée en glucocorticoides et en minéralocorticoides doivent également être traités avec un glucocorticoides approprié.

Zycortal Suspension est conçu pour une administration prolongée à intervalles et à des dosages correspondant à la réponse individuelle du patient. Ajuster de façon concomitante la posologie de Zycortal Suspension et la thérapie de substitution en glucocorticoides administrées à chaque animal en fonction de la réponse clinique et de la normalisation des concentrations en Na⁺/K⁺.

Dose initiale : La dose initiale est de 2,2 mg/kg de poids corporel, administrée par injection sous-cutanée.

Visite de contrôle provisoire : Réévaluer le chien et mesurer le taux de calcium et de potassium sérique (rapport Na⁺/K⁺) environ 10 jours après le début du traitement, qui représente le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximum (T_{max}) de desoxycorticostérone (consulter la rubrique PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Si les signes cliniques que manifeste le chien se sont dégradés ou ne se sont pas améliorés, ajuster la dose de glucocorticoides ou rechercher d'autres causes aux signes cliniques.

Seconde dose de Zycortal Suspension : Environ 25 jours après la dose initiale, réévaluer le chien et mesurer de nouveau le rapport Na⁺/K⁺.

- Si le chien est cliniquement normal et que le rapport Na⁺/K⁺ est normal au jour 25, ajuster la dose en fonction du rapport Na⁺/K⁺ au jour 10 en utilisant les lignes directrices présentées dans le Tableau 1 qui suit.
- Si le chien est cliniquement normal et que le rapport Na⁺/K⁺ est > 32 au jour 25, ajuster la dose en fonction du rapport Na⁺/K⁺ au jour 10 en utilisant les lignes directrices présentées dans le Tableau 1 qui suit ou retarder la dose (consulter la rubrique Augmentation de l'intervalle posologique).
- Si le chien n'est pas cliniquement normal ou que le rapport Na⁺/K⁺ est anormal au jour 25, ajuster le dosage de glucocorticoides ou de Zycortal Suspension (consulter la rubrique Doses subséquentes et gestion à long terme).

Tableau 1 : Jour 25 : Administration de la seconde dose de Zycortal Suspension

Au jour 10, si le rapport Na ⁺ /K ⁺ est :	25 jours après la dose initiale, administrer Zycortal Suspension en fonction de ce qui suit :
≥ 34	Diminuer la dose à : 2,0 mg/kg
De 32 à < 34	Diminuer la dose à : 2,1 mg/kg
De 27 à 32	Continuer à 2,2 mg/kg
≥ 24 à < 27	Augmenter la dose à : 2,3 mg/kg
< 24	Augmenter la dose à : 2,4 mg/kg

Augmentation de l'intervalle posologique : Si le chien est cliniquement normal et que le rapport Na⁺/K⁺ est > 32 au jour 25, il est possible d'augmenter l'intervalle posologique au lieu d'ajuster la dose selon les directives présentées dans le Tableau 1. Évaluer les électrolytes tous les 3 à 7 jours jusqu'à ce que le rapport Na⁺/K⁺ soit < 32, puis administrer 2,2 mg/kg de Zycortal Suspension.

Doses subséquentes et gestion à long terme : Pour les doses subséquentes, utiliser les lignes directrices qui suivent si le chien n'est pas cliniquement normal ou que les concentrations de Na⁺ ou de K⁺ sont anormales.

- Signes cliniques de polyurie/polydipsie : Diminuer d'abord la dose de glucocorticoides. Si la polyurie/polydipsie persiste, diminuer alors la dose de Zycortal Suspension sans modifier l'intervalle posologique.
- Signes cliniques de dépression, léthargie, vomissements, diarrhée ou faiblesse : Augmenter la dose de glucocorticoides.
- Hyperkaliémie, hyponatrémie ou un rapport Na⁺/K⁺ < 27 : Diminuer l'intervalle posologique de Zycortal Suspension de 2 à 3 jours.
- Hypokaliémie, hypernatrémie : Diminuer la dose de Zycortal Suspension.

Préalablement à une situation stressante, envisager d'augmenter temporairement la dose de remplacement de glucocorticoides.

CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser Zycortal Suspension chez les chiens ayant déjà présenté une hypersensibilité au pivalate de desoxycorticostérone.

PRÉCAUTIONS :
Tout chien présentant des signes d'hypovolémie grave, de déshydratation, d'urémie extrarénale et de perfusion insuffisante des tissus (crise suraigüe) doit être réhydraté avec une fluidothérapie intraveineuse (saline) avant de commencer le traitement avec Zycortal Suspension.

Éviter toute injection intraveineuse accidentelle, ce qui pourrait provoquer des effets indésirables chez le chien.

L'efficacité de Zycortal Suspension peut être réduite en cas d'administration concomitante avec un diurétique d'épargne de potassium comme la spironolactone. Utiliser Zycortal Suspension avec précaution chez les chiens qui souffrent de cardiopathie congestive, d'œdème, d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance hépatique primaire. Le pivalate de desoxycorticostérone peut causer une polyurie, une polydipsie, une augmentation du volume sanguin, un œdème et une hypertrophie cardiaque. Une prise de poids excessive peut indiquer une rétention de fluides secondaire à une rétention de sodium.

L'innocuité du pivalate de desoxycorticostérone n'a pas été évaluée chez les chiens reproducteurs, les femelles gestantes ou allaitantes, ainsi que chez les chiens âgés de moins de 6 mois.

MISES EN GARDE :
Garder hors de la portée des enfants.

REACTIONS INDÉSIRABLES :
Cent cinquante-deux chiens ont participé aux études d'innocuité sur le terrain. Les réactions indésirables sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Pourcentage de chiens présentant des réactions indésirables dans l'étude sur le terrain

Réaction indésirable	Zycortal Suspension (n = 113 chiens)	Traitement de référence (n = 39 chiens)
Polyurie	15,0% (17)	12,8% (5)
Polydipsie	13,3% (15)	15,4% (6)
Dépression/léthargie	9,7% (11)	2,6% (1)
Miction inappropriée	8,0% (9)	10,3% (4)
Alopécie	5,3% (6)	5,1% (2)
Diminution de l'appétit/anorexie	4,4% (5)	2,6% (1)
Halètement	3,5% (4)	0
Vomissements	3,5% (4)	0
Diarrhée	2,7% (3)	7,7% (3)
Tremblements	2,7% (3)	2,6% (1)
Polyphagie	1,8% (2)	2,6% (1)
Infection des voies urinaires	1,8% (2)	0
Incontinence urinaire	0,9% (1)	2,6% (1)
Agitation	0,9% (1)	2,6% (1)
Urticaire/œdème du visage	0	5,1% (2)

Un chien présentant un souffle cardiaque préexistant de grade III/IV a développé une insuffisance cardiaque congestive 17 jours après l'administration de la première dose de Zycortal Suspension et il a été retiré de l'étude.

En plus des réactions indésirables rapportées au cours de l'étude sur le terrain, les réactions indésirables rapportées à l'égard de la suspension injectable de pivalate de desoxycorticostérone après l'approbation du produit comprenaient des cas d'anaphylaxie et d'anémie.

Pour déclarer des réactions indésirables soupçonnées, contacter Dechra au (855) 332-9334.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :
La desoxycorticostérone est un corticostéroïde dont l'activité primaire minéralocorticoides est semblable à celle de l'aldostérone. Au niveau du rein, l'action de la desoxycorticostérone provoque la rétention de sodium et d'ions de chlorure, ainsi que l'élimination d'hydrogène et d'ion de potassium, ce qui crée un gradient osmotique favorisant l'absorption de l'eau provenant du tubule rénal. Cette action augmente le volume du liquide extracellulaire, menant à une augmentation du volume sanguin, à une amélioration du retour veineux au cœur et à une augmentation du débit cardiaque.

Après une administration sous-cutanée de 11 mg/kg de poids corporel (cinq fois la dose initiale de 2,2 mg/kg indiquée sur l'étiquette) de Zycortal Suspension, la demi-vie plasmatique (± écart type moyen) est d'environ 17 ± 7 jours, avec une concentration maximum (C_{max}) de 13,2 ± 5 ng/mL et le temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}) de 10 ± 3,5 jours.

EFFICACITÉ :
Une étude sur le terrain à double insu multistes d'une durée de 180 jours a évalué l'efficacité de Zycortal Suspension par rapport à un traitement de référence de pivalate de desoxycorticostérone approuvé par la FDA. Cent-cinquante-deux (152) chiens de diverses races, âgés de 0,5 mois à 12,4 ans et pesant de 2,1 à 134,6 lb (de 0,95 à 61,2 kg) ont participé à l'étude. Cent treize (113) chiens ont été traités au Zycortal Suspension et 39 chiens ont été traités avec le traitement de référence. Une dose initiale de 2,2 mg/kg a été administrée aux deux groupes. Les doses subséquentes ont été administrées ou la fréquence d'administration a été ajustée en fonction des besoins cliniques de chaque chien.

Il est question de succès thérapeutique lorsque le chien est demeuré cliniquement normal ou qu'il a démontré des signes d'amélioration clinique par rapport à la valeur de référence et que les concentrations de Na⁺ et de K⁺ se situaient dans la plage de référence de l'analyseur ou que le rapport Na⁺/K⁺ se situait entre 27 et 32. Les taux de réussite pour Zycortal Suspension et le traitement de référence au jour 90 ont été de 86,2% et de 85,1%, respectivement.

La dose finale moyenne de Zycortal Suspension a été de 1,9 ± 0,27 mg/kg (plage de 1,2 à 2,5 mg/kg) et l'intervalle moyen de la dose finale a été de 38,5 ± 12,5 jours (plage de 20 à 99 jours), la majorité des chiens ayant été dans un intervalle de dosage entre 20 et 46 jours.

INNOUITÉ POUR L'ESPÈCE CIBLE :
Dans une étude en laboratoire, Zycortal Suspension a été administré par injection sous-cutanée à 32 chiens Beagle à des doses de 0, 1, 3 et 5 fois la dose de départ indiquée sur l'étiquette (1X = 2,2 mg/kg), une fois chaque 21 jours pendant 6 mois, ce qui équivalait à totaux 9 injections. Le volume injecté chez les chiens des groupes 3X et 5X a été réparti également entre trois et cinq sites, respectivement. Les chiens faisant partie du groupe 1X ont reçu une injection sur un seul site. Les chiens faisant partie du groupe 0X ont reçu des injections sous-cutanées de 0,9% de chlorure de sodium à un volume équivalent à 5X la dose.

Les observations cliniques anormales les plus fréquemment observées ont été des réactions sur le site d'injection chez les chiens traités, caractérisées par de l'érythème et un œdème. Les symptômes de pathologie clinique considérés comme étant liés au traitement au Zycortal Suspension comprenaient : un affaiblissement du volume corporel moyen chez les groupes 3X et 5X ; une hausse des concentrations en globuline chez tous les groupes traités ; une baisse des concentrations en potassium chez tous les groupes traités ; une hausse des concentrations de sodium chez tous les groupes traités ; une baisse des concentrations en chlorure chez les groupes 3X ; une baisse des concentrations de l'azote uréique du sang chez tous les groupes traités ; ainsi qu'une baisse des concentrations de la densité urinaire chez tous les groupes traités. Les résultats de la nécropsie macroscopique considérés comme étant liés au traitement comprenaient : des kystes sous-capsulaires et cortico-rénaux, correspondant de façon histologique à une hyperplasie vasculaire de la tunique moyenne ; ainsi que des plaques blanches irrégulières dans les tissus sous-cutanés au site d'injection, correspondant de façon histologique à une inflammation granulomateuse. Des résultats supplémentaires histologiques considérés comme étant liés au traitement comprenaient : une inflammation chronique du cortex rénal, une basophilie tubulaire du cortex, une dilatation tubulaire du cortex, la glomérulopathie (groupes 3X et 5X), ainsi qu'une vacuolation des glandes surrénales (glomérulose).

ENTREPOSAGE :
Conserver entre 15-30°C. Ne pas congeler. Utiliser dans les 120 jours suivant la première perforation.

PRÉSENTATION :
Zycortal Suspension est offert en flacons multidoses de 4 mL.

© 2016 Dechra Ltd.
Zycortal est une marque déposée de Dechra Ltd. Tous droits réservés.
Dechra Ltd., Staffordshire, ST17 1XW, Royaume-Uni

Importé et distribué par :
Dechra Veterinary Products Inc.
1 Holiday Avenue
East Tower
Suite 345
Pointe-Claire
Québec
Canada
H9R 5N3

F1345

