

## PRODUCTINFORMATIE

### NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Zycortal 25 mg/ml suspensie voor injectie met verlengde afgifte voor honden

### KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

**Werkzaam bestanddeel:** Desoxycortonpivalaat 25 mg/ml

**Hulpstof:** Chlorocresol 1 mg/ml

Zie rubriek "Lijst van hulpstoffen" voor de volledige lijst.

### FARMACEUTISCHE VOORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Ondoorzichtige witte suspensie.

### KLINISCHE GEGEVENS

Doeldiersoort: Honden.

#### Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Voor gebruik als substitutietherapie voor deficiëntie van mineralocorticoïden bij honden met primair hypoadrenocorticisme (ziekte van Addison).

#### Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

#### Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Het is belangrijk dat de ziekte van Addison met zekerheid vastgesteld is, voordat wordt overgegaan tot behandeling met het diergeneesmiddel. Honden met ernstige hypovolemie, dehydratie, prerenale azotemie en onvoldoende weefselperfusie (ook wel "Addison-crisis" genoemd) dienen te worden gerehydrateerd met behulp van intraveneuze vloeistof (fysiologische zoutoplossing) voordat wordt overgegaan tot behandeling met het diergeneesmiddel.

#### Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren: Neem grote voorzichtigheid in acht wanneer u het geneesmiddel gebruikt voor honden met een congestieve hartaandoening, ernstige nieraandoening, primair leverfalen of oedeem.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient: Voorkom contact met de ogen en huid. In geval van accidentele aanraking met de huid of ogen dient de desbetreffende plek te worden gewassen met water. Indien zich irritatie voordoet, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Bij accidentele zelftoediening kan dit product pijn en zwelling veroorzaken op de plaats van injectie.

Het product kan nadelige effecten hebben op de mannelijke voortplantingsorganen en dientengevolge op de vruchtbaarheid.

Het product kan nadelige effecten hebben op de ontwikkeling van het ongeboren kind en van neonaten.

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, mogen dit product niet toedienen.

In geval van accidentele zelftoediening dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

#### Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Bij een klinisch onderzoek waren polydipsie en polyurie zeer vaak voorkomende bijwerkingen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren ongepast urineren, lethargie, alopecia, hijgen, braken, verminderde eetlust, anorexie, verminderde activiteit, depressie, diarree, polyfagie, tremor, vermoeidheid en urineweginfecties.

Alle bijwerkingen dienen te zijn gerangschikt op "frequentie" aan de hand van de volgende indeling:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)

- vaak (1 tot 10 van de 100 dieren)

#### Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens fok, dracht of lactatie. Derhalve uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

#### Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Neem grote voorzichtigheid in acht wanneer u Zycortal toedient tegelijkertijd met geneesmiddelen die invloed hebben op de serumnatriumconcentratie of serumkaliumconcentratie of op het celtransport van natrium of kalium, zoals de geneesmiddelen trimethoprim, amfotericine B, digoxine of insuline.

#### Dosering en toedieningsweg

Subcutaan gebruik.

Vóór gebruik de flacon schudden om het product te hersuspenderen.

Gebruik een injectiespuit met geschikte verdeling om het vereiste dosisvolume nauwkeurig te kunnen toedienen. Dit is met name van belang wanneer kleine hoeveelheden worden geïnjecteerd.

Zycortal vervangt alleen de mineralocorticoïde hormonen. Honden met een deficiëntie van zowel glucocorticoïden als mineralocorticoïden dienen tevens een glucocorticoïd, zoals prednisolon, te krijgen conform de standaardteksten.

Zycortal is bedoeld voor langdurige toediening met intervallen en in doses die afhankelijk zijn van hoe het dier op het geneesmiddel reageert. De dosis Zycortal en de gelijktijdig gegeven glucocorticoïd-substitutietherapie dienen te worden afgestemd op de individuele hond op basis van klinische respons en normalisatie van serumconcentraties van Na<sup>+</sup>- en K<sup>+</sup>.

Aanvangsdosis Zycortal: De aanvangsdosis is 2,2 mg per kg lichaamsgewicht, toegediend via een subcutane injectie.

Tussentijds controlebezoek: Beoordeel de hond opnieuw en bepaal de natrium/kaliumverhouding (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding) in het serum circa 10 dagen na de eerste dosis (dit is de tijd tot maximumconcentratie (T<sub>max</sub>) van desoxycorton). Indien de klinische verschijnselen van de hond niet zijn verholpen of indien deze zelfs zijn verergerd, dient de dosis glucocorticoïd te worden aangepast en/of dient er te worden gezocht naar andere oorzaken voor de klinische verschijnselen.

Tweede dosis Zycortal: Circa 25 dagen na de eerste dosis dient de hond opnieuw te worden beoordeeld en dient de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding te worden bepaald.

- Indien de hond op dag 25 klinisch normaal is en een normale Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding heeft (d.w.z. 27 tot 32), dient de dosis aan de hand van de richtlijnen in tabel 1 verderop te worden aangepast op basis van de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding op dag 10.

- Indien de hond op dag 25 klinisch normaal is en een Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding > 32 heeft, dient de dosis ófwel volgens tabel 1 te worden aangepast op basis van de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding op dag 10 ófwel te worden uitgesteld (zie Verlenging van het doseringsinterval).

- Indien op dag 25 de hond niet klinisch normaal is of de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding abnormaal is, dient de dosis glucocorticoïd of Zycortal te worden aangepast (zie Volgende doses en langetermijnzorg).

Tabel 1 : Dag 25: Toediening van de tweede dosis Zycortal

Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -verhouding op dag 10	Dosis 2 niet toedienen op dag 10.	25 dagen na de eerste dosis dient Zycortal als volgt te worden toegediend:
≥ 34		Dosis verlagen naar: 2,0 mg per kg lichaamsgewicht
32 tot < 34		Dosis verlagen naar: 2,1 mg per kg lichaamsgewicht
27 tot < 32		Verdergaan met 2,2 mg per kg lichaamsgewicht
≥ 24 tot < 27		Dosis verhogen naar: 2,3 mg per kg lichaamsgewicht
< 24	Dosis verhogen naar: 2,4 mg per kg lichaamsgewicht	

Verlenging van het doseringsinterval: Indien op dag 25 de hond klinisch normaal is en de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding > 32 is het mogelijk om het doseringsinterval te verlengen in plaats van de dosis aan te passen zoals beschreven in tabel 1. Beoordeel om de 5 tot 9 dagen de elektrolytenwaarden totdat de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding < 32 is. Dien vervolgens 2,2 mg/kg Zycortal toe.

Volgende doses en langetermijnzorg: Als de optimale dosis en doseringsinterval eenmaal zijn bepaald, dient hetzelfde behandelingsschema te worden aangehouden. Indien de hond abnormale klinische verschijnselen of serumconcentraties van Na<sup>+</sup> of K<sup>+</sup> vertoont, dienen voor volgende doses de onderstaande richtlijnen te worden gevolgd:

- Klinische verschijnselen van polyurie/polydipsie: verlaag eerst de dosis glucocorticoïd. Indien de polyurie/polydipsie aanhoudt en de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding > 32 is, dient de dosis Zycortal te worden verlaagd zonder wijziging in het doseringsinterval.

- Klinische verschijnselen van depressie, lethargie, braken, diarree of zwakte: verhoog de dosis glucocorticoïd.

- Hyperkaliëmie, hyponatriëmie of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding < 27: verkort het doseringsinterval van Zycortal met 2 tot 3 dagen, of verhoog de dosis.

- Hypokaliëmie, hypernatriëmie of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-verhouding > 32: verlaag de dosis Zycortal.

Voorafgaand aan een stressvolle situatie dient een tijdelijke verhoging van de dosis glucocorticoïd te worden overwogen.

Bij het klinische onderzoek was de gemiddelde definitieve dosis desoxycortonpivalaat 1,9 mg/kg (bereik: 1,2–2,5 mg/kg) en was het gemiddelde definitieve doseringsinterval 38,7 ± 12,7 dagen (bereik: 20–99 dagen), waarbij voor de meeste honden een doseringsinterval tussen 20 en 46 dagen van toepassing was.

#### Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Bij toediening aan honden van drie tot vijf maal de aanbevolen dosis deden zich injectieplaatsreacties voor die werden gekenmerkt door erytheem en oedeem.

Zoals op basis van de farmacodynamische effecten werd verwacht, gaan toenemende doses desoxycorton samen met een dosisgerelateerde trend van verhoging van de serumnatriumwaarde en verlaging van de bloedureumstikstofwaarde, de serumkaliumwaarde en het soortelijk gewicht van de urine. Er kan zich polyurie of polydipsie voordoen.

Bij honden die 20 mg desoxycortonpivalaat per kg lichaamsgewicht kregen, is hypertensie waargenomen.

Er bestaat geen specifiek antidotum. Bij verschijnselen van overdosering bij de hond dienen deze symptomatisch te worden behandeld en dienen volgende doses te worden verlaagd.

### FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: corticosteroiden voor systemisch gebruik, mineralocorticoïden  
ATCvet-code: QH02AA03

#### Farmacodynamische eigenschappen

Desoxycorton is een corticosteroid met een primair mineralocorticoïde werking, vergelijkbaar met die van aldosteron. In de nieren zorgt desoxycorton ervoor dat natrium- en chloride-ionen worden vastgehouden en waterstof- en kaliumionen worden uitgescheiden, waardoor een osmotische gradiënt ontstaat. De osmotische gradiënt bevordert de opname van water uit de niertubuli, met als resultaat een grotere hoeveelheid extracellulair vocht, wat leidt tot een toename van het bloedvolume, een betere veneuze bloedtoevoer naar het hart en een toename van het hartminuutvolume.

#### Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening van desoxycortonpivalaat in een dosering van 11 mg per kg lichaamsgewicht (vijf maal de aanbevolen dosis) bedraagt de plasmahalfwaardetijd (gemiddelde ± standaarddeviatie) circa 17 ± 7 dagen, waarbij de maximumconcentratie (C<sub>max</sub>) 13,2 ± 5 ng/ml is en de tijd tot maximumconcentratie (T<sub>max</sub>) 10 ± 3,5 dagen.

### FARMACEUTISCHE GEGEVENS

#### Lijst van hulpstoffen

Methylcellulose  
Natriumcarboxymethylcellulose  
Polysorbaat 60  
Natriumchloride  
Chlorocresol  
Water voor injecties

#### Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, moet het middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

#### Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 120 dagen

### NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dechra Limited  
Snaygill Industrial Estate  
Keighley Road  
Skipton  
North Yorkshire  
BD23 2RW  
VERENIGD KONINKRIJK

### NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/2/15/189/001

#### Op voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.

**Verpakking:** Flacon van 4 ml.

# Richtlijnen voor de behandeling van acute hypoadrenocorticisme (ADDISON CRISIS)





Komt die ene hond keer op keer terug met dezelfde klachten? Misschien is er meer aan de hand.



## Bij aankomst van de patiënt: nemen van een bloed- en urinestaal voor onderzoek bij voorkeur voor opstarten van de vloeistoftherapie.

### Intraveneuze vloeistoffen

- Vloeistoftherapie is de eerste essentiële stap bij deze patiënten!

NaCL 0,9% IV

- Snelheid aangepast aan de klinische toestand
- Indien shock: bolussen van 20-30 ml/kg over 15 à 20 minuten (herhalen indien nodig, volledige shock dosis 90 ml/kg/uur)

- Over het algemeen wordt de voorkeur gegeven aan 0,9% zoutoplossing, maar mocht dit type infusievloeistof niet voor handen zijn kan men ook een ander type vloeistof voor intraveneuze toediening gebruiken. Het toedienen van volume is bij deze patiënten immers van groter belang dan het type vloeistof dat men gebruikt.

### Behandeling van hyperkaliëmie

- Het is niet nodig om milde hyperkaliëmie zonder klinische symptomen specifiek te behandelen.
- **In de overgrote meerderheid van de gevallen van hyperkaliëmie, zullen kalium concentraties snel genoeg reageren op vloeistof therapie, zoals hierboven beschreven.**
- Kaliumconcentraties zouden in ernstige gevallen elke 6 uur moeten worden gemonitord (meer dan 8 mmol/l) en elke 24 uur in andere gevallen.
- Doorlopende ECG monitoring is aan te raden in ernstige gevallen. Echter, ECG resultaten komen niet altijd overeen met de klinische ernst van hyperkaliëmie en kunnen in zeldzame gevallen zelfs normaal zijn in het geval van levensbedreigende hyperkaliëmie.
- Calciumtherapie kan geadviseerd worden in ernstige gevallen van bradycardie, maar wordt enkel aangeraden indien uitvoerig en correct gemonitord kan worden. Indien calciumconcentraties in het bloed normaal zijn, kan calcium langzaam worden toegediend. Er zijn echter geen betrouwbare casestudies waarin bewezen is dat dit nodig is. Insuline / glucose therapie om hyperkaliëmie te behandelen wordt soms ook toegepast, maar ook hier is een correcte monitoring vereist.

### Behandeling van hyponatriëmie

- Het is niet nodig om milde hyponatriëmie zonder klinische symptomen specifiek te behandelen.
- **In de overgrote meerderheid van de gevallen van hyponatriëmie zullen de natriumconcentraties reageren op vloeistoftherapie zoals hierboven beschreven.**
- Bij ernstige hyponatriëmie (minder dan 120 nmol/l) kan snelle correctie leiden tot centrale pontine myelinolyse. Hierbij wordt de myelineschede rondom de zenuwcellen vernietigd, dit resulteert in hersenoedeem.
- Natriumconcentraties moeten worden gecorrigeerd met een snelheid die niet sneller is dan 1 mmol/uur bij acute gevallen of 0,5 mmol/uur in chronische gevallen.
- In ernstige gevallen dienen eerst laag natriumhoudende vloeistoffen (bijv. 0,45% NaCl) gebruikt te worden (idealiter wordt een vloeistof met een natriumconcentratie van 10 mmol/l gebruikt boven de huidige plasma natriumconcentratie). Mineralocorticoïde vervanging moet worden verminderd of uitgesteld om het risico op overmatige snelle verhogingen in natriumconcentraties te verminderen.
- Natriumconcentraties zouden in ernstige gevallen elke 6 uur moeten worden gemonitord en elke 24 uur in andere gevallen.

### Glucocorticoïde behandeling in het acute stadium

- Een initiële dosis dexamethasone (2 mg/ml) van 0,1-0,2 mg/kg IV wordt aanbevolen. Alle andere glucocorticoïden interferen met de cortisol assay en worden daarom niet aanbevolen in het acute stadium.
  - Daarna dexamethasone (2 mg/ml) 0,05-0,1 mg/kg IV om de 12u.
  - Start ACTH stimulatietest voor de diagnose

### Glucocorticoïde behandeling op lange termijn

- Prednisolone of een andere vorm van glucocorticoïden kan ingezet worden als onderhoudstherapie op lange termijn eens het acute stadium voorbij is. Indien Zycortal® wordt gebruikt voor de behandeling, is een glucocorticoïde behandeling daarnaast ook noodzakelijk aangezien Zycortal® enkel een mineralocorticoïde werking heeft. Prednisolone wordt in het acute stadium beter niet gebruikt omdat dit interfereert met het bepalen van het cortisol gehalte in het bloed.

### Mineralocorticoïde behandeling

- Er bestaan geen intraveneuze formuleringen van zuiver mineralocorticoïde.
- Hypovolemie, uitdroging, pre-renale azotemie en onvoldoende weefselperfusie moeten gecorrigeerd worden met intraveneuze vloeistoftherapie voordat u met Zycortal® gaat behandelen. De aanvangsdosis is 2,2 mg / kg lichaamsgewicht, toegediend door subcutane injectie.

### Correctie van acidose

- Veel honden met acute ernstige hypoadrenocorticisme zijn acidotisch.
- Correctie van vloeistoftekort zal normaal gesproken de zuur-base balans herstellen en moet altijd worden gestart voordat een specifieke behandeling van acidose wordt geprobeerd.
- Het corrigeren van acidose door middel van natriumbicarbonaat therapie wordt enkel aangeraden indien men correct kan monitoren m.b.v bloedgasanalyse. Deze corrigerende therapie zou enkel overwogen mogen worden als de pH-waarde van het bloed minder dan 7,2 is, aangezien deze therapie niet zonder risico's is.

### Overige informatie

- Davis, H *et al* (2013) AAHA/AAFP Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats, [www.aaha.org](http://www.aaha.org)