

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Zycortal 25 mg/ml, suspension injectable à libération prolongée pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL contient :

Substance active :

Pivalate de désoxycortone, 25 mg

Excipients :

Chlorocrésol, 1 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée.

Suspension opaque de couleur blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement substitutif du déficit en minéralocorticoïdes chez le chien atteint d'hypocorticisme primaire (maladie d'Addison).

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Il est important que le diagnostic de maladie d'Addison ait été établi avant l'instauration du traitement avec le médicament vétérinaire. En cas d'hypovolémie sévère, de déshydratation, d'azotémie pré-rénale ou de perfusion tissulaire inadéquate (connue sous le nom de « crise addisonienne »), le chien doit être réhydraté par perfusion intraveineuse de sérum physiologique avant le début du traitement par le médicament vétérinaire.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Utiliser avec prudence chez les chiens présentant une cardiopathie congestive, une maladie rénale sévère, une insuffisance hépatique primaire ou un œdème.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Évitez tout contact avec les yeux et la peau. En cas de contact cutané ou oculaire accidentel, rincez la zone concernée à l'eau. En cas d'irritation, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

L'auto-administration accidentelle de ce médicament vétérinaire peut entraîner une douleur et un gonflement au niveau du site d'injection.

Ce médicament vétérinaire peut avoir des effets néfastes sur les organes reproducteurs mâles et, en conséquence, sur la fertilité.

Ce médicament vétérinaire peut avoir des effets néfastes sur le développement du fœtus et du nouveau-né.

Le médicament vétérinaire ne doit pas être administré par des femmes enceintes ou allaitant.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des effets indésirables tels qu'une polydipsie et une polyurie ont été très fréquemment observés lors d'un essai clinique. Des effets indésirables tels que des troubles de la miction, une léthargie, une alopecie, un halètement, des vomissements, une baisse de l'appétit, une anorexie, une baisse de l'activité, une dépression, une diarrhée, une polyphagie, des tremblements, de la fatigue et des infections urinaires ont été fréquemment observés lors d'un essai clinique.

Une douleur au site d'injection suite à l'injection de Zycortal a été signalée peu fréquemment, d'après la surveillance post-AMM sur la sécurité (pharmacovigilance). Des affections du pancréas ont été rarement signalées après l'utilisation de Zycortal. L'administration concomitante de glucocorticoïdes peut contribuer à ces signes.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les animaux reproducteurs, en cas de gestation ou de lactation. Dans ces cas, son utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Utiliser avec prudence en cas d'administration concomitante de Zycortal avec des médicaments modifiant les concentrations sériques de sodium ou de potassium, ou le transport cellulaire du sodium ou du potassium, comme, par exemple, le triméthoprime, l'amphotéricine B, la digoxine ou l'insuline.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie sous-cutanée.

Agiter doucement le flacon avant emploi pour remettre le médicament vétérinaire en suspension.

Utiliser une seringue graduée adaptée pour administrer précisément le volume requis. Cela est particulièrement important en cas d'injection d'un faible volume.

Zycortal se substitue uniquement aux hormones minéralocorticoïdes. Les chiens présentant un déficit combiné en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes doivent également recevoir un glucocorticoïde tel que de la prednisolone, en accord avec les connaissances scientifiques actuelles.

Zycortal est destiné à une utilisation à long terme. Les doses et l'intervalle entre les administrations dépendent de la réponse de l'animal. Pour chaque chien, adapter la dose de Zycortal et le traitement substitutif en glucocorticoïde en fonction de la réponse clinique et de la normalisation des concentrations sériques de Na^+ et de K^+ .

Première administration de Zycortal :

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

Visite de contrôle intermédiaire :

Réévaluer l'état clinique du chien et mesurer le rapport sodium/potassium (rapport Na^+/K^+) environ 10 jours après administration de la première dose (délai nécessaire pour atteindre la concentration maximale [T_{max}] de désoxycortone). Si les signes cliniques se sont aggravés ou n'ont pas disparu, ajuster la dose de glucocorticoïde et/ou rechercher les autres origines possibles des signes cliniques.

Deuxième administration de Zycortal :

Environ 25 jours après administration de la première dose, réévaluer l'état clinique du chien et mesurer le rapport Na^+/K^+ .

- Si le chien présente un bon état clinique et un rapport Na^+/K^+ normal (c.-à-d. compris entre 27 et 32) le 25^{ème} jour, ajuster la dose en fonction du rapport Na^+/K^+ mesuré au 10^{ème} jour, en se référant aux recommandations du tableau 1 ci-dessous.
- Si le chien présente un bon état clinique et un rapport $\text{Na}^+/\text{K}^+ > 32$ le 25^{ème} jour, ajuster la dose en fonction du rapport Na^+/K^+ mesuré au 10^{ème} jour en se référant aux recommandations du tableau 1, ou retarder l'administration suivante (voir le paragraphe **Allonger l'intervalle entre les administrations**).
- Si le chien présente un mauvais état clinique ou un rapport Na^+/K^+ anormal le 25^{ème} jour, ajuster la dose de glucocorticoïde ou de Zycortal (voir le paragraphe **Administrations suivantes et prise en charge à long terme**).

Tableau 1 : 25^{ème} Jour : Administration de la deuxième dose de Zycortal

Si le rapport Na^+/K^+ au 10^{ème} jour est :		25 jours après la première administration, administrer Zycortal comme suit :
≥ 34	Ne pas administrer la deuxième dose au 10 ^{ème} jour.	Diminuer la dose à 2,0 mg/kg de poids corporel
de 32 à < 34		Diminuer la dose à 2,1 mg/kg de poids corporel
de 27 à < 32		Poursuivre à la dose de 2,2 mg/kg de poids corporel
≥ 24 à < 27		Augmenter la dose à 2,3 mg/kg de poids corporel
< 24		Augmenter la dose à 2,4 mg/kg de poids corporel

Allonger l'intervalle entre les administrations :

Si l'état clinique du chien est bon et que le rapport Na^+/K^+ le 25^{ème} jour est > 32 , il est possible d'allonger l'intervalle entre les administrations au lieu d'ajuster la dose comme indiqué dans le

tableau 1. Mesurer les électrolytes tous les 5 à 9 jours jusqu'à ce que le rapport Na^+/K^+ soit < 32 , puis administrer 2,2 mg/kg de Zycortal.

Administrations suivantes et prise en charge à long terme :

Une fois que la dose optimale et l'intervalle entre les administrations ont été définis, poursuivre le même schéma posologique. Si le chien présente des signes cliniques ou des concentrations sériques de Na^+ ou de K^+ anormaux, respecter les recommandations ci-dessous pour les administrations suivantes :

- Signes cliniques de polyurie/polydipsie : Diminuer la dose de glucocorticoïde dans un premier temps. Si la polyurie/polydipsie persiste et que le rapport Na^+/K^+ est > 32 , diminuer la dose de Zycortal sans modifier l'intervalle entre les administrations.
- Signes cliniques de dépression, de léthargie ou de faiblesse, vomissements, diarrhée : Augmenter la dose de glucocorticoïde.
- Hyperkaliémie, hyponatrémie ou rapport $\text{Na}^+/\text{K}^+ < 27$: Réduire l'intervalle entre les administrations de Zycortal de 2 ou 3 jours ou augmenter la dose.
- Hypokaliémie, hypernatrémie ou rapport $\text{Na}^+/\text{K}^+ > 32$: Diminuer la dose de Zycortal.

Avant une situation stressante, envisager d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïde.

Dans l'étude clinique, la dose finale de pivalate de désoxycortone était en moyenne de 1,9 mg/kg (valeurs extrêmes : 1,2 à 2,5 mg/kg), et l'intervalle final entre les administrations était en moyenne de $38,7 \pm 12,7$ jours (valeurs extrêmes : 20 à 99 jours), l'intervalle étant compris entre 20 et 46 jours chez la majorité des chiens.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Des réactions au site d'injection caractérisées par un érythème et un œdème ont été observées chez des chiens ayant reçu 3 à 5 fois la dose recommandée.

Comme les effets pharmacodynamiques le laissaient présager, l'augmentation des doses de désoxycortone est associée à une tendance dose-dépendante d'augmentation du sodium sérique, de diminution de l'azote uréique sanguine, du potassium sérique et de la densité urinaire. Une polyurie et une polydipsie peuvent survenir.

Une hypertension a été observée chez des chiens ayant reçu 20 mg/kg de pivalate de désoxycortone.

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de signes de surdosage, le chien doit recevoir un traitement symptomatique et les doses suivantes doivent être réduites.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : corticoïdes à usage systémique, minéralocorticoïdes
Code ATC-vet : QH02AA03

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La désoxycortone est un corticoïde présentant une activité principalement minéralocorticoïde, comparable à l'aldostérone. Dans le rein, la désoxycortone provoque une rétention des ions sodium et chlorure, une excrétion des ions hydrogène et potassium, créant ainsi un gradient osmotique. Le gradient osmotique favorise l'absorption de l'eau à partir des tubules rénaux. Cela augmente le volume des liquides extracellulaires, entraînant ainsi une expansion du volume sanguin et une amélioration du retour veineux vers le cœur et du débit cardiaque.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Après l'administration sous-cutanée de pivalate de désoxycortone à la dose de 11 mg/kg de poids corporel (5 fois la dose recommandée), la demi-vie plasmatique (moyenne \pm écart-type) est d'environ 17 ± 7 jours, avec une concentration maximale (C_{max}) de $13,2 \pm 5$ ng/ml et un temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) de $10 \pm 3,5$ jours.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Méthylcellulose
Carboxyméthylcellulose de sodium
Polysorbate 60
Chlorure de sodium
Chlorocrésol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 4 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon en verre de type I (4 ml) avec bouchon de caoutchouc en chlorobutyle enrobé et capsule en aluminium avec opercule en plastique de type flip-off.
Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dechra Regulatory B.V.

Handelsweg 25
5531 AE Bladel, Pays-Bas

Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/15/189/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06/11/2015.

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.