

Tratamiento del Síndrome de Cushing

Ayúdelos a recuperar su
vitalidad.



VETORYL[®] CAPSULES
(trilostane)

¿Qué es el síndrome de Cushing?

El síndrome de Cushing es una de las enfermedades endócrinas más comunes que ocurre principalmente en perros de mediana edad y de edad avanzada, y se asocia a un exceso de producción de cortisol.

El cortisol es producido por las glándulas suprarrenales, dos pequeñas glándulas ubicadas en el abdomen, junto a cada riñón. La hormona llamada HACT (adrenocorticotropica) controla la producción y liberación de cortisol de las glándulas suprarrenales. La HACT misma es producida por la glándula pituitaria, una glándula del tamaño de un guisante ubicada en la base del cerebro.

La concentración de cortisol en sangre de animales sanos varía considerablemente a medida que fluctúa la demanda de cortisol del cuerpo. Por ejemplo, durante un período de estrés o enfermedad, la producción de cortisol de las glándulas suprarrenales se incrementa. Una vez que este período de estrés ha pasado, la concentración de cortisol en sangre regresa a la normalidad.



© Dr. S. Galac

Dachshund de 11 años de edad que muestra signos típicos de hiperadrenocorticismismo.

Sobreproducción de cortisol

En los perros con síndrome de Cushing, hay una sobreproducción crónica de cortisol durante semanas y meses. Si bien la concentración de cortisol en sangre de un perro con Cushing también fluctúa considerablemente, es, en general, mucho más alta que en perros sanos. La cantidad excesiva de cortisol descargada en el sistema circulatorio tiene un efecto perjudicial sobre el funcionamiento de muchos órganos y sobre el metabolismo del cuerpo.



© Dr. S. Galac

Boxer de 10 años de edad que muestra signos típicos de hiperadrenocorticismismo.



¿Cuáles son las causas del síndrome de Cushing?

El síndrome de Cushing usualmente ocurre como resultado de un tumor - a menudo benigno - en la glándula pituitaria (más común) o la glándula adrenal (menos común). Independientemente de la causa, un perro que sufre de síndrome de Cushing desarrollará una combinación de signos clínicos que inicialmente pueden confundirse con signos asociados con el proceso normal de envejecimiento.

La mayoría de los perros con síndrome de Cushing (80-85%) tienen un tumor benigno de la glándula pituitaria. Las células tumorales producen grandes cantidades de la hormona ACTH, la cual a su vez estimula las glándulas suprarrenales para producir un exceso de cortisol.

En un 15% a 20% de los casos, el síndrome de Cushing es causado por un tumor en una de las glándulas suprarrenales (o muy rara vez en ambas), el cual produce cantidades excesivas de cortisol.

Independientemente de la causa del síndrome de Cushing, el resultado es siempre el mismo: se produce más cortisol que el que el cuerpo realmente n

Cómo reconocer los signos del síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se produce principalmente en perros de edad avanzada. El letargo (disminución de los niveles de energía), la pérdida de pelaje, un estómago prominente o barrigón, enfermedades crónicas de la piel, cambios en el comportamiento, micción frecuente y un apetito voraz son algunos de los signos más visibles. Varios de estos síntomas son muy similares a aquellos asociados con el proceso normal de envejecimiento y ocurren lentamente durante varios meses, lo cual dificulta reconocerlo como el proceso de la enfermedad en comparación con el envejecimiento "normal".

Los signos más visibles del síndrome de Cushing incluyen:

- Micción excesiva (exceso de orina) con posible incontinencia
- Excesivo consumo de agua
- Apetito voraz
- Jadeo excesivo, incluso en estado de reposo
- Pérdida de masa muscular y debilidad
- Infecciones frecuentes del tracto urinario (cistitis)
- Estómago prominente o barrigón
- Letargo
- Pérdida del pelaje, piel delgada e infecciones recurrentes en la piel

No todos los perros reaccionarán a la sobreproducción de cortisol vista con el síndrome de Cushing del mismo modo y, por lo tanto, es probable que su perro no muestre todos estos síntomas. Consulte siempre con su veterinario en caso de cambios en el nivel de energía o el comportamiento de su perro, su ingesta de agua o su apetito.

Si le preocupa la salud de su perro, por favor consulte con su veterinario inmediatamente.

Diagnóstico del síndrome de Cushing

Es probable que su veterinario sospeche inicialmente que se trate de síndrome de Cushing debido a la apariencia exterior de su perro y los síntomas que esté usted notando en casa. El diagnóstico del síndrome de Cushing requiere una serie de pruebas de sangre, orina y en ciertas oportunidades un ultrasonido abdominal para observar las glándulas suprarrenales y otros órganos internos.

Generalmente, su veterinario comenzará el proceso de diagnóstico con un panel de química, hemograma completo (CBC), análisis de orina y posiblemente relación cortisol: creatina en orina (UCCR, por sus siglas en inglés) para evaluar la salud general de su perro. Si los resultados de estos exámenes preliminares son consistentes con Cushing y no hay otras preocupaciones, su veterinario comenzará entonces a realizar pruebas dirigidas específicamente a examinar la producción de cortisol de su perro y las glándulas suprarrenales.

No existe ningún examen específico que pueda identificar Cushing el 100% de las veces en los perros. De modo tal que el diagnóstico a menudo incluye múltiples exámenes. Los dos exámenes o pruebas que se utilizan más comúnmente para confirmar un diagnóstico de síndrome de Cushing se denominan prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas (LDDS) y prueba de estimulación con HACT. Puede que sea necesario realizar ambas pruebas.

La prueba LDDS requiere que su perro permanezca en el hospital veterinario al menos 8 horas. El veterinario tomará tres muestras de sangre separadas para medir los niveles de cortisol cada 4 horas después de administrar una inyección de dexametasona. Esta prueba mide la

capacidad de su perro de responder a la dexametasona y bajar sus niveles de cortisol. Los perros con síndrome de Cushing tienen dificultad para reducir su cortisol en respuesta a la inyección. La prueba LDDS puede también ayudar a identificar si su perro tiene un tumor pituitario o adrenal.

Para la prueba de estimulación con HACT, se toma una muestra de sangre para medir el cortisol antes y después de que su perro reciba una versión sintética de la hormona HACT. Esta prueba evaluará qué tan bien puede controlar su perro las glándulas suprarrenales en la producción de cortisol. Usted necesita dejar a su perro en el hospital veterinario por unas horas o por el día para realizar la prueba de estimulación con HACT.

Además de la prueba de dexametasona en dosis baja y la prueba de estimulación con HACT, su veterinario también podrá optar por realizar un ultrasonido abdominal para evaluar las glándulas suprarrenales, el hígado y otros órganos vitales.



Importancia del tratamiento

La administración diaria de Capsulas VETORYL® (trilostano) puede reducir en gran medida los signos clínicos asociados con el síndrome de Cushing, ayudando a restaurar la vitalidad de su perro. Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento diario con VETORYL Capsules tiene como resultado una disminución de la sed, disminución de la frecuencia de la micción, disminución del jadeo y mejora del apetito y la actividad. Los niveles de actividad comenzarán a demostrar un mejoramiento dentro de 14 días de tratamiento.

La producción excesiva de cortisol tiene un impacto negativo en el cuerpo de su perro y, si no se trata, su perro corre un mayor riesgo de desarrollar otras graves enfermedades como por ejemplo:

- Diabetes mellitus (altos niveles de azúcar en sangre)
- Presión arterial alta
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Inflamación e infección de la vesícula biliar (formación de mucocele)
- Infecciones de los riñones y el tracto urinario
- Altos niveles de proteína en orina que pueden conducir a daño renal
- Infecciones crónicas en la piel y los oídos
- Tromboembolismo pulmonar (coágulos de sangre en el pulmón)

Manejo del síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing generalmente no se cura con medicación, pero sí es posible manejarlo exitosamente. VETORYL Capsules, el único tratamiento aprobado por la FDA para su uso en perros con tumores hipofisarios o suprarrenales contiene el ingrediente activo trilostano. El trilostano reduce la producción de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. Sin embargo, no trata directamente el tumor en sí mismo.

Tratamiento con VETORYL Capsules

Ahora que su perro ha comenzado el tratamiento, muy pronto usted deberá notar mejoramiento significativo. Es importante que siga las instrucciones de su veterinario.

Su perro comenzará el tratamiento con VETORYL Capsules en la dosis inicial recomendada en función de su peso corporal. Usted deberá entonces hacer una cita para que su perro regrese al hospital veterinario después de entre 10 -14 días. Es probable que su veterinario ajuste la dosis de VETORYL Capsules. Cada cambio en la dosis deberá ser acompañado por exámenes de sangre entre los 10 - 14 días posteriores. Su veterinario evaluará la respuesta de su perro a VETORYL Capsules a través de:

• Observando mejoramientos en las senas clínicas

En la mayoría de los casos es de esperarse observar una disminución de la sed y de la frecuencia de la micción y del jadeo, y una mejora del apetito y la actividad dentro de las primeras semanas. Otros signos clínicos, especialmente los cambios en el pelaje, la piel y el estómago barrigón, pueden demorar entre 3-6 meses para mejorar.

• Realización de análisis de sangre para evaluar la respuesta al tratamiento

Los resultados de los exámenes de sangre de rutina, incluyendo electrolitos, y una prueba de estimulación con ACTH son los utilizados para evaluar la eficacia de VETORYL Capsules a los 10-14 días, 4 semanas y 12 semanas posteriores a que su perro comience con el tratamiento, y a partir de allí cada 3 meses.

Cuidado continuo

Su perro debe ser monitoreado de cerca en las primeras etapas de la terapia a fin de que la dosis de Capsulas VETORYL® (trilostano) pueda ser ajustada para satisfacer las necesidades específicas de su perro. Esto también ayuda a minimizar el riesgo de efectos secundarios o complicaciones que podrían ser perjudiciales para su perro.

Breve Guía de Referencia

Respuestas a algunas preguntas que puede tener sobre VETORYL Capsules.

¿Por qué tengo que suministrar las VETORYL Capsules todos los días?

El ingrediente activo de VETORYL Capsules es un medicamento llamado trilostano. El trilostano es un medicamento de acción corta que necesita administrarse diariamente para controlar la enfermedad. La mayoría de los perros necesitan recibir VETORYL Capsules todos los días y de por vida.

¿Cómo le administro las VETORYL Capsules a mi perro?

Administre a su perro las VETORYL Capsules con alimento por la mañana para que puedan ser absorbidas de manera efectiva. La administración del medicamento por la mañana es vital para que su veterinario pueda realizar las pruebas de monitoreo a la hora adecuada después de cada dosis.

¿Cuánto demorará para que mi perro mejore con el tratamiento?

Los signos clínicos de Cushing como el letargo, el aumento del consumo de agua, alimento y micción mejoran rápidamente, a menudo dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Los cambios en la piel y pérdida de pelaje puede demorar entre 3 y 6 meses en mejorar.



¿Deberé visitar nuevamente a mi veterinario?

Sí. Es importante que su perro regrese al veterinario para las pruebas de evaluación y monitoreo a los 10-14 días, 4 y 12 semanas posteriores de comenzar el tratamiento con VETORYL Capsules y, posteriormente, cada 3 meses. Si su perro se enferma o se descompone en cualquier momento durante el tratamiento con VETORYL Capsules, deje de administrárselas y consulte con su veterinario lo antes posible.

La mayoría de los perros muestran buena tolerancia a VETORYL Capsules. Si su perro desarrolla signos de enfermedad durante el tratamiento con VETORYL Capsules incluyendo letargo, vómitos, diarrea, debilidad, apetito extremadamente reducido o anorexia, interrumpa la administración de VETORYL Capsules y contacte a su veterinario lo antes posible.

Como con todas las drogas, pueden ocurrir efectos secundarios. En estudios de campo y experiencia posterior a la aprobación, los efectos secundarios más comunes informados fueron: anorexia, letargo / depresión, vómitos, diarrea, enzimas hepáticas elevadas, potasio elevado con o sin sodio disminuido, BUN elevado, índice de Na / K disminuido, hipoadrenocorticismo, debilidad, creatinina elevada, temblores e insuficiencia renal. En algunos casos, la muerte se ha informado como resultado de estos eventos adversos. VETORYL Las cápsulas no deben usarse en perros con enfermedad hepática o renal primaria, ni en perros gestantes. Consulte la información de prescripción para obtener detalles completos o visite www.dechra-us.com.



Sí:



- Administre Capsulas VETORYL® (trilostano) por la mañana con el alimento para que puedan ser absorbidas de manera efectiva. La administración por la mañana es fundamental para que su veterinario pueda realizar la prueba de monitoreo en el momento apropiado después de la dosis.
- Lleve a su perro al veterinario para la realización de controles o monitoreos regulares.
- Preste atención al peso de su perro, su consumo de agua, apetito y la frecuencia de la micción para poder monitorear usted mismo la mejora de su perro una vez iniciado el tratamiento. Contacte a su veterinario si tiene alguna duda.
- Contacte a su veterinario inmediatamente si su perro deja de comer, beber u orinar o si se enferma durante el tratamiento con Vetoryl.
- Lave sus manos después de administrar VETORYL Capsules.
- Concierte citas de seguimiento con su veterinario cada tres meses para poder evaluar el progreso y la salud de su perro.
- Podría considerar tomar una foto antes de comenzar el tratamiento. Las mejoras como por ejemplo el crecimiento del pelaje o la pérdida del estómago barrigón ocurren de manera gradual y son menos visibles en el día a día.

No:



- Administrar el medicamento a su perro con el estómago vacío. El alimento es fundamental para garantizar la óptima absorción de VETORYL Capsules.
- No corte ni abra las cápsulas.
- Administre una dosis doble si olvidó la dosis anterior. Consulte con su veterinario.
- Entre en contacto con VETORYL Capsules si está embarazada o planea estarlo.
- Modifique la dosis daría sin consultar con su veterinario.

Asegúrese de continuar administrando a su perro la dosis prescrita de VETORYL Capsules incluso si observa dramáticas mejoras físicas. VETORYL Capsules ayudará a bloquear la producción de cortisol y sus síntomas asociados, pero no curarán la enfermedad.

El monitoreo o control es extremadamente importante. Las pruebas regulares y exámenes de sangre llevados a cabo por su veterinario garantizarán que su perro continúe obteniendo el mejor cuidado posible.

VETORYL® CAPSULES

(trilostane)

Adrenocortical suppressant for oral use in dogs only.

CAUTION: Federal (USA) law restricts this drug to use by or on the order of a licensed veterinarian.

DESCRIPTION: VETORYL Capsules are available in 5 sizes (5, 10, 30, 60 and 120 mg) for oral administration based on body weight. Trilostane (4 α ,5 α -epoxy-17 β -hydroxy-3-oxoandrostane-2 α -carbonitrile) is an orally active synthetic steroid analogue that selectively inhibits 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the adrenal cortex, thereby inhibiting the conversion of pregnenolone to progesterone. This inhibition blocks production of glucocorticoids and to a lesser extent, mineralocorticoids and sex hormones while steroid precursor levels increase. The structural formula is:

INDICATIONS: VETORYL Capsules are indicated for the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism and adrenal-dependent hyperadrenocorticism in dogs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Always provide the Client Information Sheet with prescription (see **INFORMATION FOR DOG OWNERS**).

- Starting dose.** The starting dose for the treatment of hyperadrenocorticism in dogs is 1-3 mg/lb (2.2-6.7 mg/kg) once a day. Start with the lowest possible dose based on body weight and available combinations of capsule sizes. VETORYL capsules should be administered with food.
- Action at 10-14 day evaluation (Table 1).** After approximately 10-14 days at this dose, re-examine the dog and conduct a 4-6 hour post-dosing ACTH stimulation test and serum biochemical tests (with particular attention to electrolytes, and renal and hepatic function). If physical examination is acceptable, take action according to Table 1.

Owners should be instructed to stop therapy and contact their veterinarian immediately in the event of adverse reactions such as vomiting, diarrhea, lethargy, poor/reduced appetite, weakness, collapse or any other unusual developments. If these clinical signs are observed, conduct an ACTH stimulation test and serum biochemical tests (with particular attention to electrolytes, and renal and hepatic function).

Table 1: Action at 10-14 day evaluation

Post-ACTH serum cortisol		Action
$\mu\text{g/dL}$	nmol/L	
11-45	≤ 40	Stop treatment. Re-start at a decreased dose
1.45 to 5.4	40 to 150	Continue on same dose
>5.4 to 9.1	> 150 to 250	EITHER: Continue on current dose if clinical signs are well controlled OR: Increase dose if clinical signs of hyperadrenocorticism are still evident*
> 9.1	> 250	Increase initial dose

*Combinations of capsule sizes should be used to slowly increase the once daily dose.

- Individual dose adjustments and close monitoring are essential.** Re-examine and conduct an ACTH stimulation test and serum biochemical tests (with particular attention to electrolytes, and renal and hepatic function) 10-14 days after every dose alteration. Care must be taken during dose increases to monitor the dog's clinical signs.

Once daily administration is recommended. However, if clinical signs are not controlled for the full day, twice daily dosing may be needed. To switch from a once daily dose to a twice daily dose, the total daily dose should be divided into 2 portions given 12 hours apart. It is not necessary for the portions to be equal. If applicable, the larger dose should be administered in the morning and the smaller dose in the evening. For example, a dog receiving 90 mg would receive 60 mg in the morning, and 30 mg in evening.

- Long term monitoring.** Once an optimum dose of VETORYL Capsules has been reached, re-examine the dog at 30 days, 90 days and every 3 months thereafter. At a minimum, this monitoring should include: A thorough history and physical examination.
An ACTH stimulation test (conducted 4-6 hours after VETORYL Capsule administration) - a post-ACTH stimulation test resulting in a cortisol of $< 1.45 \mu\text{g/dL}$ ($< 40 \text{ nmol/L}$), with or without electrolyte abnormalities, may preclude the development of clinical signs of hyperadrenocorticism.
Serum biochemical tests (with particular attention to electrolytes, and renal and hepatic function).
Good control is indicated by favorable clinical signs as well as post-ACTH serum cortisol of 1.45-9.1 $\mu\text{g/dL}$ (40-250 nmol/L).

If the ACTH stimulation test is $< 1.45 \mu\text{g/dL}$ ($< 40 \text{ nmol/L}$) and/or if electrolyte imbalances characteristic of hyperadrenocorticism (hyponatremia and hypotatremia) are found, VETORYL Capsules should be temporarily discontinued until recurrence of clinical signs consistent with hyperadrenocorticism and ACTH stimulation test results return to normal (1.45-9.1 $\mu\text{g/dL}$ or 40-250 nmol/L). VETORYL Capsules may then be re-introduced at a lower dose.

CONTRAINDICATIONS: The use of VETORYL Capsules is contraindicated in dogs that have demonstrated hypersensitivity to trilostane. Do not use VETORYL Capsules in animals with primary hypoadrenism or renal insufficiency. See **WARNINGS** and **PRECAUTIONS**. Do not use in pregnant dogs. Studies conducted with trilostane in laboratory animals have shown teratogenic effects and early pregnancy loss.

WARNINGS: Hypoadrenocorticism can develop at any dose of VETORYL Capsules. In some cases, it may take months for adrenal function to return and some dogs never regain adequate adrenal function.

All dogs should undergo a thorough history and physical examination before initiation of therapy with VETORYL Capsules. Other conditions, such as primary hepatic and/or renal disease should be considered when the patient is exhibiting signs of illness in addition to signs of hyperadrenocorticism (e.g. vomiting, diarrhea, poor/reduced appetite, weight loss, and lethargy). Appropriate laboratory tests to establish hematological and serum biochemical baseline data prior to, and periodically during, administration of VETORYL Capsules should be considered.

Owners should be advised to discontinue therapy immediately and contact their veterinarian if signs of potential drug toxicity are observed (see **INFORMATION FOR DOG OWNERS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS, ANIMAL SAFETY** and **POST-APPROVAL EXPERIENCE**).

In case of overdose, symptomatic treatment of hyperadrenocorticism with corticosteroids, mineralocorticoids and intravenous fluids may be required. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors should be used with caution with VETORYL Capsules, as both drugs have aldosterone-lowering effects which may be additive, impairing the patient's ability to maintain normal electrolytes, blood volume and renal perfusion. Potassium sparing diuretics (e.g. spironolactone) should not be used with VETORYL Capsules as both drugs have the potential to inhibit aldosterone, increasing the likelihood of hyperkalemia.

HUMAN WARNINGS: Keep out of reach of children. Not for human use.

Wash hands after use. Do not empty capsule contents and do not attempt to divide the capsules. Do not handle the capsules if pregnant or if trying to conceive. Trilostane is associated with teratogenic effects and early pregnancy loss in laboratory animals. In the event of accidental ingestion/overdose, seek medical advice immediately and take the labeled container with you.

PRECAUTIONS: Mitotane (p,p'-DDD) treatment will reduce adrenal function. Experience in foreign markets suggests that when mitotane therapy is stopped, an interval of at least one month should elapse before the introduction of VETORYL Capsules. It is important to wait for both the recurrence of clinical signs consistent with hyperadrenocorticism, and a post-ACTH cortisol level of $> 9.1 \mu\text{g/dL}$ ($> 250 \text{ nmol/L}$) before treatment with VETORYL Capsules is initiated. Close monitoring of adrenal function is advised, as dogs previously treated with mitotane may be more responsive to the effects of VETORYL Capsules.

The use of VETORYL Capsules will not affect the adrenal tumor itself. Adrenalectomy should be considered as an option for cases that are good surgical candidates. The safe use of this drug has not been evaluated in lactating dogs and males intended for breeding.

ADVERSE REACTIONS: The most common adverse reactions reported are poor/reduced appetite, vomiting, lethargy/dullness, diarrhea, and weakness. Occasionally, more serious reactions, including hepatic depression, hemorrhagic diarrhea, collapse, hypoadrenocortical crisis or adrenal necrosis/rupture may occur, and may result in death.

In a US field study with 107 dogs, adrenal necrosis/rupture (two dogs) and hyperadrenocorticism (two dogs) were the most severe adverse reactions in this study. One dog died suddenly of adrenal necrosis, approximately one week after starting trilostane therapy. One dog developed an adrenal rupture, believed to be secondary to adrenal necrosis, approximately six weeks after starting trilostane therapy. This dog responded to trilostane discontinuation and supportive care.

Two dogs developed hyperadrenocorticism during the study. These two dogs had clinical signs consistent with hyperadrenocorticism (lethargy, anorexia,

collapse) and post-ACTH cortisol levels $\leq 0.3 \mu\text{g/dL}$. Both dogs responded to trilostane discontinuation and supportive care, and one dog required continued treatment for hypoadrenocorticism (glucocorticoids and mineralocorticoids) after the acute presentation.

Additional adverse reactions were observed in 93 dogs. The most common of these included diarrhea (31 dogs), lethargy (30 dogs), inappetence/anorexia (27 dogs), vomiting (28 dogs), musculoskeletal signs (lameness, worsening of degenerative joint disease) (25 dogs), urinary tract infection (UTI)/hematuria (17 dogs), shaking/shivering (10 dogs), otitis externa (8 dogs), respiratory signs (coughing, congestion) (7 dogs), and skin/act abnormality (seborrhea, pruritus) (8 dogs).

Five dogs died or were euthanized during the study (one dog secondary to adrenal necrosis, discussed above, two dogs due to progression of pre-existing congestive heart failure, one dog due to progressive central nervous system signs, and one dog due to cognitive decline leading to inappropriate elimination). In addition to the two dogs with adrenal necrosis/rupture and the two dogs with hyperadrenocorticism, an additional four dogs were removed from the study as a result of possible trilostane-related adverse reactions, including collapse, lethargy, inappetence, and trembling.

Complete blood counts conducted pre- and post-treatment revealed a statistically significant ($p < 0.005$) reduction in red cell variables (HCT, HGB, and RBC), but the mean values remained within the normal range. Additionally, approximately 10% of the dogs had elevated BUN values ($> 40 \text{ mg/dL}$), in the absence of concurrent creatinine elevations. In general, these dogs were clinically normal at the time of the elevated BUN.

In a long term follow-up study of dogs in the US effectiveness study, the adverse reactions were similar to the short term study. Vomiting, diarrhea and general gastrointestinal signs were most commonly observed. Lethargy, inappetence/anorexia, heart murmur or cardiopulmonary signs, inappropriate urination/incontinence, urinary tract infections or genitourinary disease, and neurological signs were reported. Included in the US follow-up study were 14 deaths, three of which were possibly related to trilostane. Eleven dogs died or were euthanized during the study for a variety of conditions considered to be unrelated to or to have an unknown relationship with administration of trilostane.

In two UK field studies with 75 dogs, the most common adverse reactions seen were vomiting, lethargy, diarrhea/loose stools, and anorexia. Other adverse reactions included: nausea, constipated stools, persistent estrus, vaginal discharge and vulvar swelling in a spayed female, hypoadrenocorticism, electrolyte imbalance (elevated potassium with or without decreased sodium), collapse and seizure, shaking, muscle tremors, constipation, scratching, weight gain, and weight loss. One dog died of congestive heart failure and another died of pulmonary thromboembolism. Three dogs were euthanized during the study, two dogs had renal failure and another had worsening arthritis and deterioration of appetite.

In a long term follow-up of dogs included in the UK field studies, the following adverse reactions were seen: hypoadrenocortical episode (including syncope, tremor, weakness, and vomiting), hypoadrenocortical crisis or renal failure (including azotemia, vomiting, dehydration, and collapse), chronic intermittent vaginal discharge, hemorrhagic diarrhea, occasional vomiting, and distal limb edema. Signs of hypoadrenocorticism were usually reversible after withdrawal of the drug, but may be permanent. One dog discontinued VETORYL Capsules and continued to have hypoadrenocorticism when evaluated a year later. Included in the follow-up were reports of deaths, at least 5 of which were possibly related to use of VETORYL Capsules. These included four dogs that died or were euthanized because of renal failure, hypoadrenocortical crisis, hemorrhagic diarrhea, and hemorrhagic gastroenteritis.

Foreign Market Experience: The following events were reported voluntarily during post-approval use of VETORYL Capsules in foreign markets: the most serious adverse events were death, adrenal necrosis, hyperadrenocorticism (electrolyte alterations, weakness, collapse, anorexia, lethargy, vomiting, diarrhea, and azotemia), and corticosteroid withdrawal syndrome (weakness, lethargy, anorexia, and weight loss). Additional adverse events included: renal failure, diabetes mellitus, pancreatitis, autoimmune hemolytic anemia, vomiting, diarrhea, anorexia, skin reactions (rash, erythematous skin eruptions), hind limb paresis, seizures, neurological signs from growth of macroadenomas, oral ulceration, and muscle tremors.

POST-APPROVAL EXPERIENCE: As of June 2013, the following adverse events are based on post-approval adverse drug experience reporting. Not all adverse reactions are reported to FDA/CVM. It is not always possible to reliably estimate the adverse event frequency or establish a causal relationship to product use when using this data. The following adverse events are listed in decreasing order of reporting frequency: anorexia, lethargy/depression, vomiting, diarrhea, elevated liver enzymes, elevated potassium with or without decreased sodium, elevated BUN, decreased Na/K ratio, hyperadrenocorticism, weakness, elevated creatinine, shaking, renal insufficiency. In some cases, death has been reported as an outcome of the adverse events listed above.

For a cumulative listing of adverse reactions for trilostane reported to the CVM see: <http://www.fda.gov/ADEReports>

This listing includes Adverse Events reported to CVM for products, such as VETORYL Capsules, that contain the active ingredient trilostane. Listings by active ingredient may represent more than one brand name.

To report suspected adverse events and/or obtain a copy of the SDS or for technical assistance, call Dechra Veterinary Products at (866) 933-2472.

For additional information about adverse drug experience reporting for animal drugs, contact FDA at 1-888-FDA-VETS or online at: <http://www.fda.gov/reportanimalae>

INFORMATION FOR DOG OWNERS: Owners should be aware that the most common adverse reactions may include: an unexpected decrease in appetite, vomiting, diarrhea, or lethargy and should receive the Client Information Sheet with the prescription. Owners should be informed that control of hyperadrenocorticism should result in resolution of polyphagia, polyuria and polydipsia. **Serious adverse reactions associated with this drug can occur without warning and in some cases result in death (see ADVERSE REACTIONS and POST-APPROVAL EXPERIENCE).**

Owners should be advised to discontinue VETORYL Capsules and contact their veterinarian immediately if signs of intolerance such as vomiting, diarrhea, lethargy, poor/reduced appetite, weakness, or collapse are observed. Owners should be advised of the importance of periodic follow-up for all dogs during administration of VETORYL Capsules.

CLINICAL PHARMACOLOGY: Trilostane absorption is enhanced by administration with food. In healthy dogs, maximal plasma levels of trilostane occur within 1.5 hours, returning to baseline levels within twelve hours, although large inter-dog variation occurs. There is no accumulation of trilostane or its metabolites over time.

EFFECTIVENESS: Eighty-three dogs with hyperadrenocorticism were enrolled in a multi-center US field study. Additionally, 30 dogs with hyperadrenocorticism were enrolled in two UK field studies. Results from these studies demonstrated that treatment with VETORYL Capsules resulted in an improvement in clinical signs (decreased thirst, decreased frequency of urination, decreased panting, and improvement of appetite and activity). Improvement in post-ACTH cortisol levels occurred in most cases within 14 days of starting VETORYL Capsules therapy.

In these three studies, there were a total of 10 dogs diagnosed with hyperadrenocorticism due to an adrenal tumor or due to concurrent pituitary and adrenal tumors. Evaluation of these cases failed to demonstrate a difference in clinical, endocrine, or biochemical response when compared to cases of pituitary-dependent hyperadrenocorticism.

ANIMAL SAFETY: In a laboratory study, VETORYL Capsules were administered to 8 healthy 6 month old Beagles per group at 0X (empty capsules), 1X, 3X, and 5X the maximum starting dose of 6.7 mg/kg twice daily for 90 days. Three animals in the 3X group (receiving 20.1 mg/kg twice daily) and five animals in the 5X group (receiving 33.5 mg/kg twice daily) died between Days 23 and 46. They showed one or more of the following clinical signs: decreased appetite, decreased activity, weight loss, dehydration, soft stool, slight muscle tremors, diarrhea, lateral recumbency, and staggering gait. Bloodwork showed hyponatremia, hyperkalemia, and azotemia, consistent with hyperadrenocortical crisis. Post-mortem findings included epithelial necrosis or cystic dilation of duodenal mucosal crypts, gastric mucosal or thymic hemorrhage, atrial thrombosis, pyelitis and cystitis, and inflammation of the lungs.

ACTH stimulated cortisol release was reduced in all dogs treated with VETORYL Capsules. The dogs in the 3X and 5X groups had decreased activity. The 5X dogs had less weight gain than the other groups. The 3X and 5X dogs had lower sodium, albumin, total protein, and cholesterol compared to the control dogs. The 3X dogs had lower mean corpuscular volume than the controls.

There was a dose dependent increase in amylase. Post-mortem findings included dose dependent adrenal cortical hypertrophy.

STORAGE INFORMATION: Store at controlled room temperature 25°C (77°F) with excursions between 15°-30°C (59°-86°F) permitted.

HOW SUPPLIED: VETORYL Capsules are available in 5, 10, 30, 60 and 120 mg strengths, packaged in aluminum foil blister cards of 10 capsules, with 3 cards per carton.
VETORYL Capsules 5 mg NDC 17033-105-30
VETORYL Capsules 10 mg NDC 17033-110-30
VETORYL Capsules 30 mg NDC 17033-130-30
VETORYL Capsules 60 mg NDC 17033-160-30
VETORYL Capsules 120 mg NDC 17033-112-30



Approved by FDA under NADA # 141-291

Manufactured by: Dechra Veterinary Products
7015 Colgate Boulevard, Suite 525
Overland Park, KS 66211 USA

Method of use covered by US patent No. 9,283,235.
VETORYL is a trademark of Dechra Ltd © 2019, Dechra Ltd
F1612 Rev. January 2019



VETORYL[®] CAPSULES

(trilostane)



www.dechra-us.com

©Dechra Veterinary Products
Diciembre de 2019

Dechra es una marca registrada de Dechra Pharmaceuticals PLC.

01CB-VET50003-1219