

DIN 02397382 (75 mg)
DIN 02397390 (50 mg)
DIN 02397404 (75 mg)

For Veterinary Use Only

PROIN™ Chewable Tablets

Phenylpropanolamine Hydrochloride Chewable Tablets

Description: PROIN Chewable Tablets are scored and contain the active ingredient phenylpropanolamine hydrochloride (PPA). USP, in three different strengths: 25 mg, 50 mg and 75 mg per tablet in a palatable formulation.

Therapeutic Classification: PROIN Chewable Tablets (phenylpropanolamine hydrochloride) is a sympathomimetic amine closely related to epinephrine. Phenylpropanolamine hydrochloride is the nonproprietary designation for benzenzethanol, α -(1-aminooethyl), hydrochloride (R*, S*), (a).

Indications: PROIN Chewable Tablets are indicated for the control of urinary incontinence due to urethral sphincter hypotonia in female dogs.

Dosage and Administration: The total recommended dosage for oral administration to dogs is 2 mg/kg of body weight twice daily. PROIN Chewable Tablets are scored and dosage should be calculated in half-tablet increments.

Contraindications: PROIN Chewable Tablets may cause hypertension; therefore, the use of this drug is contraindicated in dogs with high blood pressure due to chronic hypertension.

Cautions: PROIN Chewable Tablets should not be used in dogs with incontinence due to urinary tract infection; the administration of this drug will mask clinical signs of a urinary infection. PROIN Chewable Tablets are not effective in dogs with incontinence due to neurologic disease or malformations. Since the use of PROIN Chewable Tablets has not been evaluated in dogs intended for reproductive purposes, during pregnancy or in lactating bitches, this drug should not be administered to breeding, pregnant or lactating dogs. PROIN Chewable Tablets should be used with caution in dogs with pre-existing heart disease, liver disease, kidney insufficiency, diabetes, glaucoma, and conditions with a potential for hypertension.

Warnings: PROIN Chewable Tablets may interact with the use of other drugs. Please see the Drug Interactions section under Clinical Pharmacology. PROIN Chewable Tablets may cause increased thirst; therefore, provide ample fresh water. This drug should be stored out of reach of dogs in a secured area.

Warnings: Not for human use. Keep out of reach of children. Consult a physician in case of accidental ingestion by humans.

Adverse Reactions: A placebo-controlled clinical study involving 123 PROIN-treated dogs and 61 placebo-treated dogs was conducted for 28 days. The most common adverse reactions are shown in Table 1 below. In addition, one dog exhibited disorientation, nervousness, a 7.7% loss of body weight, and hypertension with proteinuria. A second dog exhibited restless behaviour, lethargy, a 2.8% body weight loss and proteinuria.

Table 1: Number and percentage of dogs with adverse reactions in the 28-day placebo controlled clinical study

Adverse reactions	PROIN-treated (N=123)	Placebo-treated (N=61)
Emesis	20.3%	8.2%
Hypertension (≥ 160 mmHg) ¹	19.5%	14.7%
Anorexia	16.3%	3.3%
Body weight loss (>5%) ²	16.1%	6.8%
Proteinuria	13.0%	8.2%
Anxiety/aggressive/behaviour change	9.7%	3.2%
Diarrhea	7.3%	9.8%
Polydipsia	6.5%	9.8%
Lethargy	5.7%	1.6%
Musculoskeletal Disorder	3.2%	1.6%
Insomnia/Sleep Disorder	2.2%	0.0%

¹ One or more systolic blood pressure readings of ≥ 160 mmHg.

² The "N" for weight loss is PROIN-treated N=118 and placebo N=55 because seven dogs did not have a final weight at the time of withdrawal from the study.

One-hundred fifty seven dogs continued into the 6-month open-label clinical study. The most common adverse reactions are listed in Table 2 below. In addition, one dog exhibited progressively worsening hypertension with proteinuria. Five dogs enrolled in the study with dog exhibited heart disease. Of these, one dog developed systolic failure with an unknown relation to treatment.

Table 2: Number and percentage of dogs with adverse reactions in the 6-month open-label clinical study

Adverse reactions	Total N=125
Hypertension (≥ 160 mmHg) ¹	34.6%
Body weight loss (>5%) ²	24.8%
Emesis	19.7%
Proteinuria	15.3%
Anorexia	10.2%
Diarrhea	6.4%
Lethargy	5.7%
Anxiety/aggressive/behaviour change	5.7%

¹ Percent of dogs with systolic blood pressures of ≥ 160 mmHg on day 7 were 30.2% and on day 0 were 33.3%.

Post-market Adverse Drug Reactions: Although all adverse drug reactions (ADRs) are not reported, the following adverse reaction information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this method of reporting results in significant under-reporting of adverse drug reactions. It should be noted that suspected ADRs listed here reflect reporting and not causality. The adverse reactions are listed in decreasing order of frequency: hypertension, vomiting, mydriasis, bradycardia, piloerection, agitation/hyperactivity, panting, lethargy, erythema and hyperthermia.

Reports of death in dogs treated with phenylpropanolamine have been received internationally. Vocalization, neurologic signs and collapse were also reported in some of these cases. A necropsy of one dog revealed subarachnoid and intraventricular hemorrhage in the brain.

For a copy of the Material Safety Data Sheet (MSDS) or to report adverse reactions, call Pegasus Laboratories at 1-800-874-9764.

Information for Owner or Person Treating Animal: Always follow the dosage instructions for PROIN Chewable Tablets provided by your veterinarian. Monitor your dog after giving PROIN Chewable Tablets to be sure all of it was consumed. If you have difficulty giving this drug, contact your veterinarian. It may take several days of treatment with PROIN Chewable Tablets before urinary incontinence improves. If you miss a dose, give it as soon as you remember. If it is close to the time for the next dose, skip the dose you missed and go back to the regular dosing schedule. Do not give two doses at once. It should only be given to the dog for which it was prescribed. Because PROIN Chewable Tablets are flavoured, store them in a secure area.

Contact your veterinarian if you notice restlessness or irritability, loss of appetite, persistence or worsening of the incontinence, or any other unusual signs. Consult your veterinarian before using PROIN Chewable Tablets with any other medications.

Clinical Pharmacology: Phenylpropanolamine is a chemical analogue of the endogenous sympathomimetic amines. It is an α -adrenergic agent which has been reported to increase urethral tone in dogs.¹ Its mechanism of action is not well determined, but it is believed to cause the release of norepinephrine by indirectly stimulating both the alpha and beta-adrenergic receptors of the smooth muscle lining the urethral muscle of the urethra, bladder neck, and the internal urethral sphincter.^{2,3}

The pharmacokinetics of phenylpropanolamine in dogs has not been well studied. In humans, phenylpropanolamine is readily absorbed after oral administration of solid dosage forms and has an onset of action of approximately 15-30 minutes and duration of effect of about three hours. In a published study in dogs, phenylpropanolamine (2 mg/kg) was characterized in three dogs administered phenylpropanolamine intravenously and orally in immediate-release and controlled-release formulations.⁴ The terminal elimination half-life averaged 3.5 ± 0.5 hours after the intravenous dose. Oral absorption from the immediate-release capsule was rapid and bioavailability was 98.2 ± 6.9 percent. Absorption of phenylpropanolamine from the controlled-release dosage form was biphasic; an initial rapid phase was followed by a second, slower absorption phase which continued over 16 hours. Plasma concentrations had declined with a half-life roughly parallel to the intravenous dose. Immediate-release half-lives. Oral bioavailability from the controlled-release tablet was 93.7 ± 5.9 percent.

Drug Interactions: This drug should be used with caution in dogs receiving sympathomimetic drugs, tricyclic antidepressants, or monoamine oxidase inhibitors, as increased toxicity may result. Use with caution in dogs administered halogenated gaseous anesthetics as this may increase the risk of cardiac arrhythmias. Interactions can also potentially occur with drugs in the same therapeutic class as PPA, such as NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory) drugs. A laboratory study on human blood revealed that PPA used in conjunction with aspirin may potentiate decreased platelet aggregation.⁵ Moreover, drugs that affect the urinary pH may modify the renal/urinary excretion of PPA and influence its effect.

Animal Safety Studies: In a target animal safety study, PROIN Chewable Tablets was administered to 32 healthy male and female Beagle dogs at 0, 2, 6 and 10 mg/kg of body weight (0, 1, 3 and 5 times the recommended dose; 8 dogs per group) twice daily for 26 consecutive weeks. The most pronounced finding was a dose-dependent increase in blood pressure. Mean systolic blood pressure was increased in all PPA-treated groups compared to the control, but mean values for all groups were within the normal range. Mean diastolic and mean MAP (mean arterial pressure) were higher in the 3X and 5X groups, and in the 1X males. Dogs in the 3X and 5X groups had more individual systolic, diastolic and MAP values above the normal range than the control group dogs. A dose-dependent decrease in heart rate was observed in the 3X and 5X dogs. In the 0, 1, 3, and 5X groups, 5%, 34%, 44%, and 40% of the total number of heart rates obtained from electrocardiograms for each group over the course of the study were below the normal range (70-120 beats per minute), with the lowest value being 51 bpm in 4 of the 1X group dogs. One dog in each of the 1X and 5X groups had an elevated heart rate between 150-180 beats per minute on at least 2 of the 13 physical exams. One dog in each of the 1X and 3X groups developed gallop heart sounds after treatment began that worsened in 12 of 13 and 10 of 13 physical exams respectively. Dogs in the PPA-treated groups exhibited physical/restless behaviour more frequently than the control group. One dog each in the 1X and 3X groups were responsible for the majority of the observations. A decline in mean body weight and body condition was observed in females in all 4 groups, including the control group. The female in the 1X group lost 33% body weight. Vomiting and loose stool occurred in a dose-related fashion, and most of the vomiting episodes took place within 1 hour of dosing. Mean platelet counts were higher in at least one of the PPA-treated groups, with individual values up to 1.0X the upper limit of normal (ULN) in the 3X and 5X groups. The 3X and 5X groups had higher mean serum ALT values compared to the control. Mean ALT was within the normal range for all 4 groups. There were more dogs with ALT levels above the normal range in the 3 PPA-treated groups compared to the control, but increased values were transient and less than 1.8X ULN. All dogs had ALT values in the normal range at the conclusion of the study.

In a separate tolerance study, 6 healthy female Beagle dogs were administered PROIN Chewable Tablets at 20 mg/kg body weight (10 times the recommended dose) twice daily for 21 consecutive days. Mean systolic blood pressure was increased in the 10X group compared to the control, but mean values were within the normal range for both groups. Mean diastolic pressures were above the normal range on days 7 and 21 for the 10X group, and day 14 for the control. The 10X dogs had hypertensive mean MAP values on days 7 and 21, whereas values for the control group were in the normal range. There was a trend in 10X dogs for lower heart rates following initiation of PPA treatment. Four of 6 dogs in the 10X group had heart rates below the normal range on day 7, whereas none of the control dogs did. The 10X group dogs had increased hematuric hemoglobin, RBC counts, urine specific gravity and water intake consistent with transient, sub-clinical dehydration that occurred shortly after PPA treatment was started. All 6 dogs in the 10X group vomited at least once during the treatment period, whereas only 1 of the control dogs did. Most of the vomiting episodes took place within 1 hour of dosing. Mean platelet counts were also higher in 10X dogs on all 3 exam days; mean values were above the normal range on day 7, with individual values up to 1.5X ULN. The 10X group had a higher mean serum ALT value on day 7 than the control. Mean ALT values for both groups were in the normal range on all 3 exam days, but 2 dogs in the 10X group had ALT values up to 1.4X ULN on day 7; these elevated values were transient, and all dogs had normal ALT values on days 14 and 21.

For other study, there was no evidence of chronic hypertension-induced target organ damage; there was no clinical finding attributable to PPA in the ophthalmic exams, electrocardiogram evaluation, or gross necropsy and histopathology.

Effectiveness: A 28-day placebo-controlled clinical study was conducted in 21 study sites across the U.S. The study included 184 dogs with urinary incontinence due to sphincter hypotonia of which 127 dogs (100 female/27 male) were evaluated for effectiveness. Dogs were randomly assigned either to receive 2 mg/kg PROIN Chewable Tablets (123 dogs) or placebo (61 dogs) administered orally twice daily for 28 days. This product was found effective in controlling urinary incontinence in dogs based on a decrease in urinary accidents per week. Effectiveness was demonstrated in male dogs. Changes to hematology and serum chemistry were not considered clinically significant or related to treatment.

Table 3: Mean urinary accidents per week by treatment group, females

Week	Mean Urinary Accidents (PROIN-treated, N=66)	Mean Urinary Accidents (Placebo, N=54)
Pre-treatment	9.0	7.8
1	3.9	4.8
2	2.5	4.1
3	1.5	3.1
4	1.6	2.8

One-hundred fifty seven dogs continued into the 6-month open-label clinical study conducted in 21 study sites across the U.S. All the dogs that had participated in the 28-day placebo-controlled clinical study had urinary incontinence due to sphincter hypotonia. Dogs were administered 2 mg/kg PROIN Chewable Tablets orally twice daily for 180 days. This product was effective for the control of urinary incontinence for 180 days based on 98.1% owner satisfaction. The dogs averaged just one urinary accident per dog per week. Changes in hematology and serum chemistry were not considered clinically significant or related to treatment.

The dogs voluntarily consumed 53.9% of the doses and 33.7% of the doses in food. The owners filled the dogs 12.1% of the doses and were unable to administer 0.3% of the doses.

Storage: Store at controlled room temperature.

How supplied: PROIN Chewable Tablets are scored and contain 25 mg or 75 mg phenylpropanolamine hydrochloride per tablet. Twenty-five mg and 50 mg tablets are packaged in bottles containing 60 or 180 tablets and 75 mg tablets are packaged in bottles containing 60 tablets.

References:

1. Watson R, et al. Ephedra alkaloids inhibit platelet aggregation. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2010; 21: 266-271.

2. Richter K.P., Ling C.V. Clinical response and urethral pressure profile changes after phenylpropanolamine in dogs with primary sphincter incompetence. JAVMA, Vol. 187, No 6, September 15, 1985, 605-611.

3. Scott, L., Leddy M., and Berry, F. Evaluation of phenylpropanolamine in the treatment of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch. J. Small Anim. Pract. 2002; 43(11): 493-6.

4. Noel, S., et al. Combined pharmacokinetic and urodynamic study of the effects of oral administration of phenylpropanolamine in female Beagle dogs. Vet. Journal, 2010; 184(2): 201-207.

5. Hussain, M. A., Aungst, B. J., Lam, G., and Shelter, E. Phenylpropanolamine pharmacokinetics in dogs after intravenous, oral, and oral controlled-release doses. Biopharm Drug Dispos, Vol. 8, No. 5, September-October 1987, 497-505.

Manufactured by: Pegasus Laboratories, Inc., Pensacola, FL 32514, USA

Imported and Distributed by: Virbac Canada Inc. 340-1400 rue Albert Street Ottawa, Ontario, Canada, K1R 0A5

PROIN is a trademark of Pegasus Laboratories, Inc. and is used under license.

REV: October 2012

2-25-HIGH-2-25-0010-TH

CONTOUR COPY AREA

2-25-HIGH-2-25-0010-TH

DIN 02397382 (25 mg)
DIN 02397390 (50 mg)
DIN 02397404 (75 mg)

Pour usage vétérinaire seulement

PROIN™ Chewable Tablets

Comprimés à croquer de chlorhydrate de phénylpropanolamine

Description: PROIN Chewable Tablets sont scabées et contiennent comme ingrédient actif le chlorhydrate de phénylpropanolamine (PPA), USP, en trois concentrations différentes : 25 mg, 50 mg et 75 mg par comprimé dans une formulation au goût agréable.

Classe thérapeutique: PROIN Chewable Tablets (chlorhydrate de phénylpropanolamine) est un agent sympathomimétique. Les amines sympathomimétiques sont des amines étroitement liées à l'éphédrine. Le chlorhydrate de phénylpropanolamine est la désignation commune pour le benzenzethanol, α -(1-aminooethyl), chlorhydrate (R*, S*), (a).

Indications: PROIN Chewable Tablets sont indiqués pour le contrôle de l'incontinence urinaire causée par une hypotonie du sphincter urétral chez les chiennes.

Possologie et mode d'administration: La dose totale recommandée pour l'administration par voie orale à des chiens est de 2 mg/kg de poids corporel deux fois par jour. PROIN Chewable Tablets sont scabées et la possologie devrait être calculée par incrément de demi-comprimé.

Contre-indications: PROIN Chewable Tablets peuvent causer de l'hypertension. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les chiens ayant une pression artérielle élevée causée par de l'hypertension chronique.

Précautions: PROIN Chewable Tablets ne doivent pas être utilisés chez les chiens souffrant d'incontinence due à une infection des voies urinaires. L'administration de ce médicament peut masquer les signes cliniques d'une infection urinaire. PROIN Chewable Tablets ne sont pas efficaces chez les chiens souffrant d'incontinence due à une maladie neurologique ou à des malformations. Puisque l'utilisation sécuritaire des PROIN Chewable Tablets n'a pas été évaluée chez les chiens destinés à des fins de reproduction, durant la grossesse ou chez les chiennes en lactation, ce médicament ne devrait pas être administré aux chiens destinés à l'élevage, aux chiennes allaitantes ou gestantes. PROIN Chewable Tablets devraient être utilisés avec prudence chez les chiens atteints d'une maladie cardiaque, d'une maladie du foie, d'une insuffisance rénale, de diabète, de glaucome et dans toute condition médicale avant une prédiction pour de l'hypertension. PROIN Chewable Tablets peuvent interagir avec l'utilisation de d'autres médicaments. Voir la section Interactions médicamenteuses sous Pharmacologie clinique.

PROIN Chewable Tablets peuvent causer une augmentation de la soif par conséquent, fournir suffisamment d'eau fraîche.

Ce médicament doit être rangé dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des chiens.

Mises en garde: Ne pas utiliser chez les humains. Garder hors de la portée des enfants. Consulter un médecin en cas d'ingestion accidentelle chez les humains.

Réactions indésirables: Un essai clinique contrôlé portant sur 123 chiens traités par PROIN Chewable Tablets et 61 chiens traités par un placebo a été mené pendant 28 jours. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont indiquées dans le tableau 1 ci-dessous. En outre, un chien a exhibé des signes de désorientation, de nervosité, une perte de poids corporel de 7.7% et de l'hypertension avec protéinurie. Un deuxième chien a exhibé un comportement agité, de la léthargie, une perte de poids corporel de 2.8% et une protéinurie.

Tableau 1: Nombre et pourcentage de chiens ayant eu des réactions indésirables dans l'essai clinique contrôlé de 28 jours

Réactions indésirables	Traités par PROIN (N=123)	Traités par placebo (N=61)
Vomissements	20.3%	8.2%
Hypertension (≥ 160 mmHg) ¹	19.5%	14.7%
Anorexie	16.3%	3.3%
Perte de poids corporel (>5%) ²	16.1%	6.8%
Protéinurie	13.0%	8.2%
Anxiété/agressivité/changement de comportement	9.7%	3.2%
Diarrhée	7.3%	9.8%
Polydipsie	6.5%	9.8%
Léthargie	5.7%	1.6%
Troubles musculo-squelettiques	3.2%	1.6%
Insomnie/troubles du sommeil	2.2%	0.0%

¹ Une ou plusieurs lectures de pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg.

² Le "N" pour la perte de poids corporel est différent (Traités par PROIN N=118, Placebo N=59), parce que sept chiens n'ont pas eu de lecture finale de poids lors de leur retrait de l'étude.

Cent cinquante-sept chiens ont aussi participé dans un essai clinique ouvert de six mois. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont répertoriées dans le tableau 2 ci-dessous. En outre, un chien a exhibé une détérioration progressive d'hypertension avec protéinurie. Cinq chiens qui ont participé à l'étude avaient une maladie cardiaque diagnostiquée. Parmi ceux-ci, un chien a développé une insuffisance systolique avec une relation inconnue au traitement.

Tableau 2: Nombre et pourcentage de chiens ayant eu des réactions indésirables dans un essai clinique ouvert de six mois

Réactions indésirables	Total N=125
Hypertension (≥ 160 mmHg) ¹	34.6%
Perte de poids corporel ($\geq 5\%$) ²	24.8%
Vomissements	19.7%
Protéinurie	15.3%
Anorexie	10.2%
Diarrhée	6.4%
Léthargie	5.7%
Anxiété/agressivité/changement de comportement	5.7%

¹ Le pourcentage de chiens avec des valeurs de pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg était de 30.2% au jour 7 et était de 33.3% au jour 0.

Réactions indésirables post-commercialisation: Bien que les réactions indésirables des médicaments ne soient pas toutes signalées, les réactions indésirables suivantes sont basées sur la déclaration volontaire de propriétaires et un approfondissement également été signalé dans certains de ces cas. Une nécropsie effectuée chez un chien a révélé une hémorragie sous-arachnoïdienne et intraventriculaire au cerveau.

Pour une copie de la fiche signalétique de sécurité du produit ou pour signaler des réactions indésirables, communiquez avec les laboratoires Pegasus au 1-800-874-9764.

Renseignements pour les propriétaires ou les personnes traitant les animaux: Toujours suivre la possologie recommandée par votre vétérinaire pour PROIN Chewable Tablets. Surveiller votre chien après avoir administré PROIN Chewable Tablets pour vous assurer que le comprimé a été complètement consommé. Si vous avez de la difficulté à administrer un médicament, consulter votre vétérinaire. Plusieurs jours de traitement par PROIN Chewable Tablets peuvent être nécessaires avant de noter une amélioration de l'incontinence. Si vous oubliez une dose, l'administrer le plus tôt possible. Si c'est l'heure de la dose suivante, sauter la dose oubliée et revenir à l'heure normale. Ne pas administrer deux doses d'héme temps. Ce médicament doit être administré uniquement au chien pour lequel il a été prescrit. PROIN Chewable Tablets étant aromatisés, le ranger dans un endroit sécuritaire.

Communiquer avec votre vétérinaire si vous remarquez une agitation ou une irritabilité, une perte d'appétit, une persistance ou une augmentation de l'incontinence, ou tout autre signe inhabituel.

Consulter votre vétérinaire avant d'utiliser PROIN Chewable Tablets avec d'autres médicaments.

Pharmacologie clinique: La phénylpropanolamine est un analogue chimique des amines endogènes sympathomimétiques. Elle est un agent α -adrénergique dont l'effet d'augmenter le tonus urétral chez les chiens a été démontré.¹ Son mécanisme d'action n'a pas bien été identifié, mais ce médicament produirait une élévation de noradrénaline en stimulant indirectement à la fois les récepteurs adrénergiques alpha et bêta du muscle lisse, pour augmenter le tonus musculaire lisse de l'urètre, du col vésical et du sphincter urétral interne.²

La pharmacocinétique de la phénylpropanolamine a pas bien été étudiée chez les chiens. Chez les humains, la phénylpropanolamine est rapidement absorbée après une administration orale de formes posologiques solides et a un délai d'action d'environ 15 à 30 minutes, ainsi qu'une durée d'environ trois heures. Dans une étude chez les chiens provenant de la littérature, le métabolisme de la phénylpropanolamine a été déterminé suite à l'administration de ce médicament à trois chiens, par voie intraveineuse et par voie orale en formulation à libération immédiate et à libération contrôlée.³ La demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 3.5 ± 0.5 heures après la dose intraveineuse. L'absorption orale du comprimé à libération immédiate a été rapide et la biodisponibilité était de 98.2 ± 6.9 %. L'absorption de la phénylpropanolamine par la forme posologique à libération contrôlée était biphasique; une phase initiale rapide a été suivie par une deuxième phase d'absorption plus lente, qui s'est poursuivie pendant 16 heures. Les concentrations plasmatiques ont ensuite diminué et la valeur de la demi-vie était relativement similaire à celles de la voie intraveineuse et orale à libération immédiate. La biodisponibilité orale du comprimé à libération contrôlée était de 93.7 ± 5.9 %.

Interactions médicamenteuses: Ce médicament devrait être utilisé avec prudence chez les chiens traités par des médicaments antihypertenseurs, des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de monoamine oxydase, puisqu'une toxicité accrue peut en résulter. Utiliser avec prudence chez les chiens à qui on a administré des agents anesthésiques halogénés gazeux car cela pourrait augmenter le risque d'arythmie cardiaque. Des interactions peuvent potentiellement se produire avec d'autres médicaments qui sont dans la même classe thérapeutique que la PPA, tels que les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Une étude en laboratoire sur le sang humain a révélé que la PPA utilisée en combinaison avec de l'aspirine peut potentialiser une diminution de l'aggrégation plaquettaire.⁴ De plus, les médicaments qui affectent le pH urinaire peuvent modifier l'excrétion rénale urinaire du PPA et influencer ses effets.

Études d'innocuité chez les animaux: Dans une étude d'innocuité chez les chiens ciblés, les PROIN Chewable Tablets a été administré à 122 chiennes mâles et femelles de race Beagle en bonne santé, à raison de 2, 6, 2 et 10 mg/kg de poids corporel (0, 1, 3 et 5 fois la dose recommandée; 8 chiens par groupe) deux fois par jour pendant 26 semaines consécutives. L'observation la plus prononcée a été une augmentation de la pression artérielle proportionnelle à la dose administrée. La pression artérielle systolique moyenne a augmenté dans les deux groupes de chiens par rapport à ceux du groupe témoin, mais les valeurs moyennes pour l'ensemble des 4 groupes étaient dans les limites normales. La moyenne de la pression diastolique et la moyenne de la pression artérielle moyenne étaient plus élevées dans les groupes 3X et 5X et dans le groupe 1X (mâles). Les chiens dans les groupes 3X et 5X avaient individuellement les valeurs au-dessus de la normale de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique comparativement au groupe témoin.

Une diminution du rythme cardiaque, proportionnelle à la dose administrée, a été observée chez les chiens des groupes 3X et 5X. Dans les deux groupes de 0, 1, 3, et 5X, 5%, 34%, 44% et 40% des chiens ont eu des fréquences cardiaques, obtenues par électrocardiogramme pour chaque groupe au cours de l'étude, étaient en dessous de la normale (70 à 120 battements par minute), avec la valeur la plus basse étant de 51 BPM chez les chiens du groupe 1X. Dans chacun des groupes de 1X et 5X, un chien a eu une fréquence cardiaque élevée, entre 150 à 180 battements par minute, lors d'au moins 2 de 13 examens physiques. Dans chacun des groupes de 1X et 3X, un chien a développé des bruits de gallop après le début du traitement; ces bruits ont été observés dans 12 de 13 examens physiques (chien du groupe 1X) et dans 6 de 13 examens physiques (chien du groupe 3X). Les chiens du groupe traité par la PPA ont présenté de l'anxiété et un comportement agité plus fréquemment que le groupe témoin. Dans chacun des groupes 1X et 3X, un chien a été responsable de la majorité de ces observations. Une diminution du poids corporel a été observée et de la condition physique a été observée chez les chiens des quatre groupes, y compris le groupe témoin. Une femelle dans le groupe 1X a perdu 33% de sa masse corporelle. Des vomissements et des selles molles se sont produits proportionnellement à la dose reçue, et il y avait plus d'épisodes de vomissement ont eu lieu dans les groupes avec des doses plus élevées. La numération plaquettaire moyenne était plus élevée dans les groupes avec des doses plus élevées que dans les groupes avec des doses plus faibles, mais au moins un des groupes traités par la PPA, avec des valeurs individuelles allant jusqu'à 1.4 fois la limite supérieure de la normale (LSN) dans les groupes 3X et 5X. Les groupes 3X et 5X avaient des valeurs moyennes plus élevées d'ALT sérique par rapport au groupe témoin. La numération d'ALT sérique était au-dessus des limites normales pour les chiens avec des niveaux d'ALT supérieurs à la normale dans les trois groupes traités par la PPA par rapport au groupe témoin, mais les valeurs précieuses ont été transitoires et moins de 1.8 fois la LSN. Tous les chiens présentaient des valeurs d'ALT normales au terme de l'étude.

Dans une autre étude sur la tolérance, 6 chiennes de race Beagle ont reçu PROIN Chewable Tablets à raison de 20 mg/kg de poids corporel (10 fois la dose recommandée) deux fois par jour pendant 21 jours consécutifs. La moyenne de la pression artérielle systolique a augmenté dans le groupe 10X comparativement au groupe témoin, mais les valeurs moyennes étaient dans la normale pour les deux groupes. Les moyennes de la pression artérielle diastolique étaient au-dessus de la normale les jours 7 et 21 dans le groupe 10X, et au jour 14 dans le groupe témoin. La moyenne des valeurs de pression artérielle moyenne était augmentée chez les chiens du groupe 10X les jours 7 et 21, tandis que les chiens du groupe témoin avaient une moyenne des valeurs de la pression artérielle moyenne dans la normale. On a constaté une tendance chez les chiens du groupe 10X à avoir une fréquence cardiaque plus basse peu après le début du traitement par PPA. Quatre des chiens du groupe 10X avaient des fréquences cardiaques en dessous de la normale au jour 7, alors qu'aucun des chiens du groupe témoin n'a présenté de tels signes cliniques. Les chiens du groupe 10X ont démontré une augmentation de l'hématocrite, de l'hémoglobine, du nombre de globules rouges, une densité relative d'urine, ainsi qu'une consommation d'eau compatible avec une déshydratation sous-clinique transitoire, qui se serait produite peu après le début du traitement au PPA. Tous les 6 chiens du groupe 10X ont vomit au moins une fois au cours de la période de traitement, comparativement à un seul des chiens du groupe témoin. La plupart des vomissements se sont produits dans l'heure suivant le traitement. La moyenne de la numération plaquettaire était également plus élevée chez les chiens du groupe 10X que chez les trois autres groupes. La moyenne de ces valeurs était au-dessus de la normale dans les groupes 3X et 5X et dans le groupe 1X (mâles). Les chiens dans le groupe 10X avaient des fréquences cardiaques plus élevées d'ALT sérique par rapport au groupe témoin. La numération d'ALT sérique était au-dessus des limites normales pour les chiens avec des niveaux d'ALT supérieurs à la normale dans les trois groupes traités par la PPA par rapport au groupe témoin, mais les valeurs précieuses ont été transitoires et moins de 1.8 fois la LSN. Tous les chiens présentaient des valeurs d'ALT normales au terme de l'étude.

Dans l'une ou autre de ces études, aucune évidence de dommages aux organes cibles (qui sont induits par une hypertension chronique) n'a été démontrée; il n'y avait pas d'observations cliniques attribuables au PPA dans des examens ophtalmiques, de l'électrocardiogramme, de la nécropsie et de l'évaluation histopathologique.

Efficacité: Un essai clinique contrôlé de 28 jours a été mené dans 21 sites d'étude à travers les États-Unis. Cette étude, incluant 184 chiens souffrant d'incontinence urinaire due à une hypotonie du sphincter urétral, a évalué l'efficacité de la PPA sur 127 chiens (100 femelles, 27 mâles). Les chiens ont été répartis au hasard pour recevoir 2 mg/kg PROIN Chewable Tablets (123 chiens), soit un placebo (61 chiens) administré par voie orale deux fois par jour pendant 28 jours. Ce produit a été trouvé efficace pour le contrôle de l'incontinence urinaire chez les chiennes basées, en se basant sur une diminution des accidents urinaires par semaine. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les mâles