

PRODUCT LABEL PROFILE

BOTTLE LABEL ENGLISH - 32 mg

Dosage and Administration:
For use in dogs only. The recommended dose of Reconcile chewable tablets is 1-2mg/kg administered once daily, in conjunction with a behaviour modification plan.

CA4207

DIN 02307979 For complete product information, see package insert.

Pr Reconcile®

fluoxetine (as fluoxetine hydrochloride) chewable tablets
For Veterinary Use Only

Storage:
Store at 20-25°C; excursions permitted between 15-30°C. Do not remove desiccant canister from the bottle.
Completely close bottle between uses.

A selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) for the treatment of canine SEPARATION ANXIETY in conjunction with a behaviour modification plan

32 mg

16.1-32.0 kg

Net: 30 Tablets

Pegasus Laboratories, Inc.
8809 Ely Road
Pensacola, FL USA 32514

Imported and distributed by:
To be determined

® Pegasus Laboratories, Inc.

Warnings: Not for use in humans.
Keep out of reach of children.

Logo

LOT
EXP

PRODUCT LABEL PROFILE
BOTTLE LABEL FRENCH - 32 mg

CA4207

DIN 02307979 Veuillez consulter la notice
d'accompagnement pour obtenir
des renseignements complets sur
le produit.

PrReconcile®

fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine)
comprimés à croquer
Pour usage vétérinaire seulement

Un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine
(ISRS) pour le traitement de
l'ANXIÉTÉ DE SÉPARATION
chez le chien en concomitance avec un
programme de modification du
comportement

32 mg

16,1 à 32,0 kg

Net : 30 comprimés

Logo

LOT
EXP

PRODUCT LABEL PROFILE

FRONT PANEL ENGLISH - CARTON 32 mg

CA4207

DIN 02307979

Dog Logo

Pr Reconcile[®]

fluoxetine (as fluoxetine hydrochloride) chewable tablets

For Veterinary Use Only

A selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) for
the treatment of canine SEPARATION
ANXIETY
in conjunction with a behaviour modification plan

32 mg

16.1-32.0 kg

Net: 30 Tablets, 32 mg each

Logo

**Warnings: Not for use in humans. KEEP
OUT OF REACH OF CHILDREN.**

PRODUCT LABEL PROFILE

BOTTOM PANEL ENGLISH - CARTON 32 mg

Canadian Bar Code

Lot

Exp

PRODUCT LABEL PROFILE

TOP PANEL ENGLISH - CARTON 32 mg

Reconcile[®]

fluoxetine (as fluoxetine hydrochloride) chewable tablets

32 mg

|

16.1-32.0 kg

PRODUCT LABEL PROFILE

BACK PANEL ENGLISH - CARTON 32 mg

Reconcile[®]

fluoxetine (as fluoxetine hydrochloride) chewable tablets

Dosage and Administration:

For use in dogs only. The recommended dose of Reconcile chewable tablets is 1-2 mg/kg administered once daily, in conjunction with a behaviour modification plan.

Storage:

Store at 20-25°C; excursions permitted between 15-30°C. Do not remove desiccant canister from the bottle. Completely close bottle between uses.

For complete product information, see package insert.

32 mg

16.1-32.0 kg

Net: 30 Tablets, 32 mg each

Logo

Pegasus Laboratories, Inc.
8809 Ely Road
Pensacola, FL USA 32514

Imported and distributed by:
To be determined

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

PRODUCT LABEL PROFILE

LEFT SIDE PANEL ENGLISH - CARTON 32 mg

Reconcile[®]
fluoxetine (as fluoxetine hydrochloride) chewable tablets

A selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)
for the treatment of canine
SEPARATION ANXIETY
in conjunction with a
behaviour modification plan

32 mg



16.1-32.0 kg

Net: 30 Tablets, 32 mg each

[®]Pegasus Laboratories, Inc.

Logo

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

PRODUCT LABEL PROFILE

RIGHT SIDE PANEL ENGLISH - CARTON 32 mg

Reconcile[®]

fluoxetine (as fluoxetine hydrochloride) chewable tablets

Logo

PRODUCT LABEL PROFILE

FRONT PANEL FRENCH - CARTON 32 mg

CA4207

DIN 02307979

Dog Logo

Pr Reconcile®

**fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine)
comprimés à croquer**

Pour usage vétérinaire seulement

Un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) pour
le traitement de
l'ANXIÉTÉ DE SÉPARATION
chez le chien en concomitance avec un programme de
modification du comportement

32 mg

16,1 à 32,0 kg

Net : 30 comprimés, 32 mg chacun

Logo

**Mises en garde : Ce produit n'est pas destiné à l'utilisation humaine. GARDER
HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.**

PRODUCT LABEL PROFILE

BOTTOM PANEL FRENCH - CARTON 32 mg

Canadian Bar Code

Lot

Exp

PRODUCT LABEL PROFILE

TOP PANEL FRENCH - CARTON 32 mg

Reconcile[®]

fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine) comprimés à croquer

32 mg

|

16,1 à 32,0 kg

PRODUCT LABEL PROFILE

BACK PANEL FRENCH - CARTON 32 mg

Reconcile[®]

fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine) comprimés à croquer

Posologie et administration :

Pour une utilisation chez les chiens uniquement. La dose recommandée de comprimés à croquer Reconcile est de 1-2 mg/kg administrés une fois par jour, en concomitance avec un programme de modification du comportement.

Conservation :

Conserver à une température comprise entre 20 et 25 °C; variations permises entre 15 et 30 °C. Ne pas retirer la capsule déshydratante du flacon. Refermer soigneusement le flacon entre les utilisations.

Veillez consulter la notice d'accompagnement pour obtenir des renseignements complets sur le produit.

32 mg

16,1 à 32,0 kg

Net : 30 comprimés, 32 mg chacun

Logo

Pegasus Laboratories, Inc.
8809 Ely Road
Pensacola, FL É-U 32514

Importé et distribué par :
xxxxx

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

PRODUCT LABEL PROFILE

LEFT SIDE PANEL FRENCH - CARTON 32

Reconcile[®]

fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine) comprimés à croquer

Un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) pour
le traitement de
l'ANXIÉTÉ DE SÉPARATION
chez le chien en concomitance avec un
programme de modification du
comportement

32 mg



16,1 , à 32, 0 kg

Net : 30 comprimés, 32 mg chacun

[®] Pegasus Laboratories, Inc.

Logo

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

PRODUCT LABEL PROFILE

RIGHT SIDE PANEL FRENCH - CARTON 32

Reconcile[®]

fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine) comprimés à croquer

Logo

Pr **RECONCILE**[®]

fluoxetine (as fluoxetine hydrochloride)
Chewable Tablets

RECONCILE

(fluoxetine hydrochloride)

Chewable Tablets

Your veterinarian has chosen to prescribe RECONCILE along with a simple training plan (a behaviour modification plan) to treat the separation anxiety that affects your dog. Please read this leaflet, which describes the use of RECONCILE. If you have any questions about this information, please consult your veterinarian.

What is RECONCILE?

RECONCILE is a chewable, flavoured tablet that you give to your dog once a day to treat separation anxiety. It is administered in conjunction with a simple training plan. RECONCILE is for use in dogs and puppies 6 months of age or older, and 4.0 kilograms or greater.

What is Separation Anxiety?

Separation anxiety is a disease in which affected dogs may exhibit certain problematic behaviours when left alone. Dogs are social animals, and naturally become bonded to family members in their household. When separated from these people, certain dogs may experience distress and engage in unacceptable behaviours as a result of the anxiety of separation. The more common behaviours associated with separation anxiety include destruction of household items, barking and/or whining, soiling or urinating in the house, heavy drooling and attempting to escape. RECONCILE, when administered in conjunction with a simple training plan that you undertake at home, has been shown to reduce these detrimental behaviours exhibited by your dog.

What is a Simple Training Plan (Behaviour Modification Plan), and why does my dog need one?

Your veterinarian will instruct you on how to incorporate simple training techniques, referred to as “behaviour modification.” The combined use of these techniques with RECONCILE has been proven to work faster and better than training alone for the management of separation anxiety.

The simple training plan generally consists of several activities, such as:

- Adapting your dog to your coming and going behaviour.
- Teaching your dog to sit and stay and, over time, to be content in your absence.
- Resisting the rewarding of inappropriate attention-seeking behaviours.
- Leaving your dog for short periods, and gradually increasing the time that the dog is left alone.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE CLIENT INSERT

What does my veterinarian need to know about my dog before I give RECONCILE?

Your veterinarian is your dog's healthcare expert and can make the best recommendation for medications for your dog. Key points of your visit may include the following:

- A thorough physical examination that may include laboratory analysis of blood and/or urine.
- A discussion of your dog's complete health history, training history and household environment.
- A discussion of any medications that you are giving now, or have given over the last several months to your dog, including over-the-counter and herbal supplements.

How should I give RECONCILE to my dog?

RECONCILE is a chewable flavoured tablet that is readily consumed by most dogs. If your dog does not readily accept RECONCILE, it may be offered in food or administered like other tablet medications. Follow your veterinarian's directions regarding how much medication to administer.

If a dose is missed, the next scheduled dose should be given as prescribed. Do not increase or double the dose.

If more than the prescribed amount of RECONCILE is given, contact your veterinarian, who is the healthcare expert for your dog.

What can I expect from this therapy?

Some dogs may show improvement within 1-2 weeks of starting treatment with RECONCILE. Others may take as long as 8 weeks to show improvement. Your veterinarian will monitor the response to RECONCILE and the training plan. If no improvement is noted within 8 weeks, your veterinarian will discuss additional treatment plans for your dog.

RECONCILE works by making your dog more receptive to your training program. Although some dogs may appear calmer while on RECONCILE, it does not act as a sedative.

What side effects might occur while my dog is taking RECONCILE?

As with all medications, side effects may occur. Your veterinarian can best describe these for you and discuss what to do if you observe any unexpected effects or unusual behaviour in your dog. The most serious side effect is seizures (convulsions), which in rare and severe cases can result in death. Based on clinical field studies, some animals may appear more calm or lethargic. Additional side effects that may be observed include: decreased appetite, vomiting, shaking or shivering, diarrhea, restlessness, excessive vocalization or whining, aggression, ear infections, disorientation, incoordination, constipation, excessive salivation and weight loss.

Since the introduction of Reconcile, additional side effects reported are anxiety, dilated pupils, panting, and confusion.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE CLIENT INSERT

Can other medications be given while my pet is taking RECONCILE?

Yes, RECONCILE has been given safely with a wide variety of routinely administered products and medications, including vaccines, antibiotics, anti-inflammatories and products used for the control of fleas, intestinal worms and heartworms. There are a few products and medications that you should not give to your dog before, during or after treatment with RECONCILE because together, they can cause serious side effects. Your veterinarian should be made aware of all products, including over-the-counter and herbal supplements, that you intend to administer to your dog.

What else should I know about RECONCILE?

RECONCILE is not for use in humans. As with all medications, keep RECONCILE chewable tablets out of reach of children.

Close the lid tightly between uses and keep the desiccant canister (plastic cylinder) in the bottle until the medication is finished.

Store at 20-25°C. Excursions permitted between 15-30°C.

If you have questions regarding the use of this product, consult your veterinarian, your pet's healthcare expert.

Pr **RECONCILE**[®]

fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine)
comprimés à croquer

RECONCILE

(chlorhydrate de fluoxétine)
comprimés à croquer

Votre vétérinaire a choisi de prescrire RECONCILE, ainsi qu'un programme d'entraînement simple (un programme de modification du comportement) pour traiter l'anxiété de séparation manifestée par votre chien. Veuillez lire ce feuillet, qui décrit comment utiliser RECONCILE. Veuillez consulter votre vétérinaire si vous avez des questions au sujet de ces renseignements.

Qu'est-ce que RECONCILE?

RECONCILE est un comprimé à croquer aromatisé que vous donnez une fois par jour à votre chien pour le traitement de l'anxiété de séparation. Il est administré conjointement avec un programme d'entraînement simple. RECONCILE peut être utilisé chez les chiens et les chiots âgés d'au moins 6 mois et pesant au moins 4,0 kilogrammes.

Qu'est-ce que l'anxiété de séparation?

L'anxiété de séparation est une maladie en présence de laquelle les chiens peuvent présenter certains comportements problématiques lorsqu'ils sont laissés seuls. Les chiens sont des animaux sociaux et ils s'attachent naturellement aux membres de la famille dans leur foyer. Lorsqu'ils sont séparés de ces personnes, certains chiens peuvent ressentir de la détresse et se livrer à certains comportements inacceptables qui découlent de l'anxiété de séparation. Les comportements qui sont le plus souvent associés à l'anxiété de séparation comprennent la destruction d'objets de la maison, des aboiements/des hurlements, la malpropreté (selles ou urine) dans la maison, une bave abondante et des tentatives de fuite. RECONCILE, lorsqu'il est administré conjointement avec un programme d'entraînement simple que vous suivez à la maison, s'est révélé efficace pour diminuer ces comportements nuisibles que votre chien présente.

Qu'est-ce qu'un programme d'entraînement simple (programme de modification du comportement), et pourquoi mon chien a-t-il besoin d'en suivre un?

Votre vétérinaire vous expliquera comment incorporer des techniques d'entraînement simples, désignées sous le nom de « modification du comportement ». On a démontré que l'utilisation combinée de ces techniques avec RECONCILE donne de meilleurs résultats plus rapidement que l'entraînement seul pour la prise en charge de l'anxiété de séparation.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE CLIENT INSERT

Le programme d'entraînement simple consiste en plusieurs activités, par exemple :

- adapter votre chien à vos habitudes d'allées et venues;
- apprendre à votre chien à respecter les commandes assis et reste et, au fil du temps, à être content en votre absence;
- vous abstenir de récompenser les comportements inappropriés visant à attirer l'attention;
- laisser votre chien pendant de courtes périodes et augmenter graduellement la durée des périodes pendant lesquelles le chien reste seul.

Qu'est-ce que mon vétérinaire a besoin de savoir au sujet de mon chien avant que je lui donne RECONCILE?

Votre vétérinaire est le spécialiste de la santé de votre chien et il peut faire la meilleure recommandation de médicaments pour votre chien. Votre consultation pourrait comprendre les points clés suivants :

- un examen physique complet pouvant inclure des analyses de sang et d'urine en laboratoire;
- une explication des antécédents médicaux complets de votre chien, de l'entraînement qu'il a reçu et de son milieu de vie à la maison;
- une liste de tous les médicaments que vous donnez actuellement, ou que vous avez donnés au cours des derniers mois à votre chien, y compris les médicaments en vente libre et les suppléments à base de plantes médicinales.

Comment dois-je donner RECONCILE à mon chien?

RECONCILE est un comprimé à croquer aromatisé qui est consommé volontiers par la plupart des chiens. Si votre chien n'accepte pas RECONCILE, vous pouvez lui offrir dans sa nourriture ou lui administrer comme les autres médicaments en comprimés. Suivez les instructions de votre vétérinaire au sujet de la quantité de médicaments à administrer.

Si vous avez oublié une dose, vous devez donner la dose suivante au moment normalement prévu. Il ne faut ni augmenter la dose ni la doubler.

Si vous avez donné une quantité supérieure à la dose prescrite de RECONCILE, vous devez communiquer avec votre vétérinaire qui est le spécialiste de la santé de votre chien.

Que puis-je attendre de ce traitement?

Certains chiens peuvent présenter une amélioration dans un délai de 1 à 2 semaines après le début du traitement par RECONCILE. Chez d'autres chiens, il peut être nécessaire d'attendre jusqu'à 8 semaines avant de constater une amélioration. Votre vétérinaire surveillera la réponse à RECONCILE et au programme d'entraînement. Votre vétérinaire discutera de programmes supplémentaires de traitement pour votre chien s'il ne constate aucune amélioration dans un délai de 8 semaines.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE CLIENT INSERT

RECONCILE agit en rendant votre chien plus réceptif à votre programme d'entraînement. Ce médicament n'agit pas comme un sédatif, même si certains chiens peuvent sembler plus calmes en prenant RECONCILE.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient se produire pendant le traitement de mon chien par RECONCILE?

Des effets secondaires sont susceptibles de se produire, comme c'est le cas pour tous les médicaments. Votre vétérinaire est le mieux placé pour vous les décrire et pour vous expliquer quoi faire si vous observez des effets inattendus ou un comportement inhabituel chez votre chien. Les crises convulsives sont l'effet secondaire le plus sérieux et, dans des cas rares et graves, peuvent conduire à la mort. D'après des études cliniques sur le terrain, certains animaux peuvent sembler plus calmes ou léthargiques. Les autres effets secondaires observés comprennent : diminution de l'appétit, vomissements, tremblements ou frissonnements, diarrhée, agitation, vocalisation excessive ou hurlements, agression, infections d'oreilles, désorientation, incoordination, constipation, salivation excessive et perte de poids.

Depuis la mise en marché de Reconcile, les effets indésirables additionnels signalés sont : anxiété, dilatation des pupilles, halètement et confusion.

Est-il possible de donner d'autres médicaments à mon chien pendant qu'il prend les comprimés à croquer RECONCILE?

Oui, RECONCILE peut être donné en toute sécurité avec une grande variété de produits et de médicaments régulièrement administrés, entre autres les vaccins, les antibiotiques, les anti-inflammatoires et les produits utilisés contre les puces, les vers intestinaux et les vers du cœur. Il y a par contre quelques produits et médicaments que vous ne devez pas donner à votre chien avant, pendant ou après le traitement par RECONCILE, car ils risquent de causer des effets secondaires graves s'ils sont administrés ensemble. Votre vétérinaire doit être informé de tous les produits, y compris les médicaments en vente libre et les suppléments à base de plantes médicinales, que vous avez l'intention d'administrer à votre chien.

Que dois-je savoir d'autre au sujet de RECONCILE?

RECONCILE n'est pas destiné à l'utilisation humaine. Il faut conserver RECONCILE hors de la portée des enfants, comme c'est le cas de tous les médicaments.

Refermez bien le couvercle entre les utilisations et laissez la capsule déshydratante (cylindre de plastique) dans le flacon jusqu'à la fin de l'utilisation du médicament.

Conserver à une température comprise entre 20 et 25 °C; variations permises entre 15 et 30 °C

·
Veuillez consulter votre vétérinaire, le spécialiste de la santé de votre animal, si vous avez des questions au sujet de l'utilisation de ce produit.

® Pegasus Laboratories, Inc.

Pr **RECONCILE**[®]

fluoxetine (as fluoxetine hydrochloride) chewable tablets
For Veterinary Use Only

Description:

RECONCILE is a chewable, flavoured tablet that contains fluoxetine hydrochloride. RECONCILE chewable tablets are available in 8, 16, 32, and 64 mg tablet strengths for oral administration to dogs. The active ingredient in RECONCILE is fluoxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI).

Indications:

RECONCILE is indicated for the treatment of canine separation anxiety in conjunction with a behaviour modification plan.

Dosage and Administration:

The recommended dose of RECONCILE is 1-2 mg/kg administered once daily, in conjunction with a behaviour modification plan. A typical behaviour modification plan consists of the pet owner implementing standard training techniques based on principles such as rewarding appropriate behaviour, coming and going in a manner that does not elicit inappropriate responses from the dog, and teaching the dog to be content while alone.

Table 1: Recommended Dose of RECONCILE

| Dog Weight (kg) | No. of Tablets/day | Tablet Strength (mg) |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 4.0– 8.0 | 1 | 8 |
| 8.1–16.0 | 1 | 16 |
| 16.1 – 32.0 | 1 | 32 |
| 32.1 – 64.0 | 1 | 64 |

The patient's response to therapy should be monitored. If no improvement is noted within 8 weeks, case management should be reevaluated.

Professional judgment should be used in monitoring the patient's response to therapy to determine the need to continue treatment with RECONCILE beyond 8 weeks. To discontinue therapy, it is not necessary to taper or reduce doses because of the long half-life of this product. Continued behavioural modification is recommended to prevent recurrence of the clinical signs.

RECONCILE is readily consumed by dogs or can be administered like other tablet medications, and can be given with or without food.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

Professional discretion should be used in determining the need for dose reduction in the event of a possible adverse reaction. Approximately half of patients tolerate a return to the previous dose after 1-2 weeks on a reduced schedule (see **ADVERSE REACTIONS**).

If a dose is missed, the next scheduled dose should be administered as prescribed. Do not increase or double the dose.

Contraindications:

RECONCILE is contraindicated for use in dogs with epilepsy or a history of seizures. RECONCILE should not be given concomitantly with drugs that lower the seizure threshold (e.g., phenothiazines such as acepromazine or chlorpromazine).

RECONCILE should not be given in combination with a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) [e.g., selegiline hydrochloride (L-deprenyl) or amitraz], or within a minimum of 14 days of discontinuing therapy with an MAOI.

RECONCILE is contraindicated in dogs with a known hypersensitivity to fluoxetine HCl or other SSRIs.

Because fluoxetine and its major metabolite, norfluoxetine, have long half-lives, a 6-week washout interval should be observed following discontinuation of therapy with RECONCILE prior to the administration of any drug that may adversely interact with fluoxetine or norfluoxetine.

Cautions:

RECONCILE is not recommended for the treatment of aggression. RECONCILE has not been clinically tested for the treatment of other behavioural disorders. Studies to determine the effects of RECONCILE in breeding, pregnant, or lactating dogs and in patients less than 6 months of age have not been conducted.

Seizures may occur in dogs treated with RECONCILE, even in dogs without a history of epilepsy or seizures (see **ADVERSE REACTIONS**).

Before prescribing RECONCILE, a comprehensive physical examination should be conducted to rule out causes of inappropriate behaviour unrelated to separation anxiety. The examination should include a thorough history and assessment of the patient's household environment and standard practice laboratory tests as appropriate for the patient's age and health status. Veterinarians should be familiar with the risks and benefits of the treatment of behavioural disorders in dogs before initiating therapy. Inappropriate use of RECONCILE, i.e. in the absence of a diagnosis or without concurrent behaviour modification, may expose the animal to unnecessary adverse reactions and may not provide any lasting benefit of therapy.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

RECONCILE has not been evaluated with drugs that affect the cytochrome P450 enzyme system. RECONCILE should be used with caution when co-administered with any drug that affects the cytochrome P450 enzyme system (for example, ketoconazole). Studies to assess the interaction of RECONCILE with tricyclic antidepressants (TCAs) (for example, amitriptyline and clomipramine) have not been conducted. The minimum washout period to transition dogs from TCAs to RECONCILE has not been evaluated. Published pharmacokinetic data demonstrates that TCAs are cleared 4 days following discontinuation.^{1,2}

¹ Plumb DC. Amitriptyline. *Veterinary Drug Handbook 5th Edition (Pocket Edition)*. Iowa State Press. Ames, IA. Page 39, 2002.

² Hewson CJ, *et al.* The pharmacokinetics of clomipramine and desmethylclomipramine in dogs: parameter estimates following a single oral dose and 28 consecutive daily doses of clomipramine. *J Vet Pharmacol Therap* 21:214-222, 1998.

Warnings:

Not for use in humans. **Keep out of reach of children.** In case of accidental ingestion seek medical attention immediately. In humans, the most common symptoms associated with over dosage include seizures, somnolence, nausea, tachycardia, and vomiting. In case of ingestion by a human, contact a physician immediately.

Adverse Reactions:

Post Market Experience:

The following adverse events are based on post-approval adverse drug experience reporting with RECONCILE. Not all adverse reactions are reported. It is not always possible to reliably estimate the adverse event frequency or establish a causal relationship to product exposure using this data.

The following categories of adverse reactions are listed in decreasing order of frequency by body system:

Systemic disorders: Decreased appetite, lethargy, weight loss

Behavioural disorders: Anxiety, restlessness, vocalization, disorientation, aggression

Digestive tract disorders: Vomiting, diarrhea, hypersalivation

Neurological disorders: Depression, shivering, muscle tremor, seizure, mydriasis, incoordination

Respiratory tract disorders: Panting

In two North American multi-site field studies, which included a total of 427 dogs, the following adverse reactions were observed:

Seizures:

In one study, with behaviour modification, one of 112 dogs in the control group and three of 117 dogs that received RECONCILE experienced the serious adverse reaction of seizures. One of the three dogs treated with RECONCILE experienced two seizures 10 days after the end of therapy. Despite escalating phenobarbital doses, the seizures continued and this dog died in status epilepticus approximately six months after the first

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

seizure. Another of the three dogs treated with RECONCILE had experienced one seizure approximately 1½ years prior to study enrollment immediately after receiving head trauma. No additional seizures were reported to have occurred until 45 days after concluding treatment with RECONCILE. During the 1½-year period since the second seizure, this dog's seizure activity increased from single seizures to cluster seizures despite increasing doses of phenobarbital and the addition of oral potassium bromide and rectal diazepam. The third dog treated with RECONCILE and the control dog experienced one seizure 24 days and 35 days, respectively, after the start of therapy; no anticonvulsant therapy was initiated and no further seizures were reported in either dog.

In the second study, without behaviour modification, one of 99 dogs treated with RECONCILE and one of 99 dogs treated with the control tablet experienced the serious adverse reaction of seizures 9 and 27 days, respectively, after initiation of therapy. The dog treated with RECONCILE was subsequently diagnosed with vestibular disease and the control dog had a history of recurrent hind leg weakness.

In a European multi-site study, 234 dogs were treated with daily doses of fluoxetine chewable tablets ranging from 0.25 mg/kg to 4 mg/kg. One dog treated with a daily dose of 0.4 mg/kg for one month experienced one seizure one week after discontinuing therapy. No anticonvulsant therapy was initiated and no further seizures were reported.

Weight loss:

Of the dogs in the two North American field studies with body weight measurements throughout the study (n=196 and n=185 in the RECONCILE and control group, respectively), a 5% or greater weight loss (when compared to initial, pre-study body weight) was observed in 58 (29.6%) of dogs treated with RECONCILE and 24 (13.0%) of dogs in the control group. No dogs were withdrawn from clinical studies due to weight loss alone. The following table shows the number of dogs with weight loss, stratified by percent weight loss relative to initial body weight.

Table 2: Dogs with Weight Loss (stratified by percent loss relative to initial body weight)

| Treatment Group | ◆ 5% to < 10% Number (%) | ◆ 10 to < 15% Number (%) | ◆ 15% Number (%) |
|------------------------|--|--|-----------------------------|
| RECONCILE | 44 (22.5%) | 13 (6.6%) | 1 ^a (0.5%) |
| Control | 20 (10.8%) | 4 (2.2%) | 0 (0%) |

^aThis dog lost 20% of its initial body weight and was the same dog that died in status epilepticus.

Other adverse reactions:

Additional adverse reactions observed in dogs treated with RECONCILE at a rate of 1% or greater were:

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

Table 3: Adverse Reactions Reported in the North American Field Studies

| Adverse Reaction | RECONCILE N=216 | | Control* N=211 | |
|--|--------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Calm/Lethargy/Depression | 71 | 32.9 | 22 | 10.4 |
| Decreased Appetite | 58 | 26.9 | 13 | 6.2 |
| Vomiting | 37 | 17.1 | 28 | 13.3 |
| Shaking/Shivering/Tremor | 24 | 11.1 | 4 | 1.9 |
| Diarrhea | 21 | 9.7 | 17 | 8.1 |
| Restlessness | 16 | 7.4 | 8 | 3.8 |
| Excessive Vocalization (Including Whining) | 13 | 6.0 | 7 | 3.3 |
| Aggression | 9 | 4.2 | 13 | 6.2 |
| Otitis Externa | 6 | 2.8 | 2 | 0.9 |
| Disorientation | 5 | 2.3 | 1 | 0.5 |
| Incoordination | 5 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| Constipation | 3 | 1.4 | 0 | 0.0 |
| Excessive Salivation | 3 | 1.4 | 4 | 1.9 |

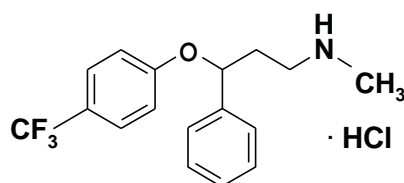
* The control group received the tablet formulation without fluoxetine.

Dose Reduction:

Twenty dogs in the RECONCILE group and five dogs in the control group required a reduction in dose due to unacceptable adverse reactions, generally anorexia, vomiting, shaking and depression. Lowering the dose eliminated or reduced the severity of these adverse reactions in the RECONCILE group only. Resumption of the full dose of RECONCILE resulted in a return of the initial adverse reactions in approximately half of the affected dogs. The majority of these adverse reactions were intermittent and mild. However, one dog experienced recurrence of severe adverse reactions, which necessitated withdrawal from the study for that dog. Additionally, two dogs required a second dose reduction of RECONCILE. Effectiveness was maintained in a majority of those dogs in which a dose reduction was necessary.

Clinical Pharmacology:

The molecular weight of fluoxetine is 345.79. The structural formula is depicted below.



fluoxetine hydrochloride
C₁₇H₁₈F₃NO · HCl

Fluoxetine exerts its effect by inhibiting the reuptake of serotonin at the pre-synaptic neuron. Fluoxetine does not act as a sedative. Fluoxetine is well absorbed after oral administration (~72%). It is largely metabolized in the liver by cytochrome P450

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

enzyme system to norfluoxetine, an equipotent SSRI that contributes to the efficacy of RECONCILE.

After a single dose, and also at steady state, calculations were made as follows:

Table 4: Single Dose* Pharmacokinetic Parameters of Fluoxetine Hydrochloride (mean \pm standard error).

| | AUC_{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | T_{1/2} (hr) | T_{1/2} Range (hr) |
|----------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Fluoxetine | 1.388 (± 0.137) | 126.6 (± 12.3) | 1.8 (± 0.2) | 6.2 (± 0.8) | 3.0-12.9 |
| Norfluoxetine | 11.44 (± 0.74) | 138.3 (± 9.6) | 12.8 (± 1.7) | 49 (± 3) | 33.0-64.0 |

* approximately 2 mg/kg body weight

In a 21-day study, fluoxetine was administered daily at a dose of 0.75, 1.5 and 3.0 mg/kg to laboratory Beagles. The maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration time curve (AUC) for fluoxetine were approximately dose proportional between 0.75 and 1.5 mg/kg, with a greater than dose proportional increase at 3 mg/kg. Norfluoxetine C_{max} and AUC were generally dose proportional.

Although steady state appeared to be reached within 10 days in the 21-day study, a continuous increase in trough concentrations was observed in a one year, multiple-dose laboratory safety study. In this study, dogs administered a 1 mg/kg dose of fluoxetine had plasma fluoxetine concentrations that continued to increase over the one-year dosing period. A similar increase in concentrations was observed with norfluoxetine. This phenomenon was not observed at higher doses. During the one-year dosing

interval and the subsequent two-month recovery period, there were no changes in the nature and frequency of adverse reactions observed as compared to those seen by Day 28 of fluoxetine administration.

Effectiveness:

In one randomized multi-centered, double-blinded, vehicle-controlled study of 8 weeks duration, 229 dogs were evaluated at 34 investigative sites in the United States and Canada. One hundred seventeen dogs were randomized to 1-2 mg/kg/day of RECONCILE and 112 dogs were randomized to the control group. Both groups underwent concurrent behaviour modification. In seven of the eight weeks, the percentage of dogs with improved overall separation anxiety scores was significantly higher ($p \leq 0.05$) among dogs treated with RECONCILE compared to dogs that received the control tablet. At the end of the study, 73% of dogs treated with RECONCILE showed significant improvement ($p=0.010$) as compared to 51% of dogs treated with behaviour modification alone.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

Dogs treated with RECONCILE also showed improvement in destructive behaviour, excessive vocalization, and restlessness over dogs that received the control tablet. In addition, dogs in both groups experienced improvement in inappropriate urination, inappropriate defecation, excessive salivation, excessive licking/grooming, shaking/shivering and depression. Overall separation anxiety severity scores improved more rapidly for dogs taking RECONCILE than those dogs receiving the control tablet. The same effect was also noted for the individual scores for excessive vocalization and depression. Crating dogs did not affect the results.

The effectiveness and safety of RECONCILE was demonstrated in a field study in client-owned dogs (see **EFFECTIVENESS** and **ADVERSE REACTIONS**). At the end of the 8-week study, 73% of dogs treated with RECONCILE showed significant improvement ($p=0.010$), as compared to behaviour modification alone (51%). During the course of therapy, 42% of dogs showed improvement within the first week, which was significantly greater ($p=0.005$) than with behaviour modification alone (18%).

Animal Safety:

In a one-year laboratory safety study, dogs were dosed daily at 1, 4.5, and 20 mg/kg/day of a gelatin capsule filled with fluoxetine powder. Based upon the results of a relative bioavailability study comparing the fluoxetine-filled capsule versus the RECONCILE chewable tablets, the corresponding equivalent doses were 0.87, 3.9 and 17.4 mg/kg/day of RECONCILE chewable tablets (where the average ratio of fluoxetine AUC values for RECONCILE chewable tablets/fluoxetine-filled capsule = 1.15).

Three of five female dogs in the 20 mg/kg group died or were euthanized during the first six months of the study. The high dose was decreased to 10 mg/kg/day (equivalent to 8.7 mg/kg/day of RECONCILE) for the last six months of the treatment, and all remaining dogs completed the study. One dog in the 1 mg/kg group (equivalent to 0.87 mg/kg/day of RECONCILE) and two dogs in the 20 mg/kg group (equivalent to 17.4 mg/kg/day of RECONCILE) experienced a seizure. Aggressive behaviour, ataxia, salivation at dosing, hyperesthesia, nystagmus, thin body condition, weakness, lethargy, diarrhea and head tilt were also noted in the high dose group. Anorexia, tremors, decreased pupillary light response, mydriasis, vomiting, and decreased weight gain were observed in all treatment groups, but occurred more frequently in the high dose group. With the exception of decreased weight gain, all abnormal observations resolved by the end of a two-month recovery period. Evidence of phospholipidosis was noted in the lung, liver, adrenal glands, lymph nodes, spleen, retina and white blood cells of all groups, which resolved during the recovery period. Fluoxetine caused no marked or consistent effects on hematology, blood chemistries or urinalysis. Bradycardia was absent on the electrocardiogram in the control and lowest dose groups, but was mildly present in a dose-dependent manner in the two higher dose groups. There were no effects noted on gross organ examination.

The effectiveness and clinical safety of RECONCILE for long-term use (i.e. for more than 8 weeks) has not been evaluated. RECONCILE was evaluated at the

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

recommended label dose for one year in a laboratory safety study in dogs (see **ANIMAL SAFETY**).

Storage Information:

Store at 20-25°C. Excursions permitted between 15-30°C.

Do not remove desiccant canister from the bottle.

Completely close bottle between uses.

How Supplied:

RECONCILE is available in four tablet sizes: 8, 16, 32, and 64 mg, 30 tablets per bottle.

| | |
|--------|--------------|
| CA4203 | DIN 02307952 |
| CA4205 | DIN 02307960 |
| CA4207 | DIN 02307979 |
| CA4209 | DIN 02307987 |

Pegasus Laboratories, Inc.
8809 Ely Road
Pensacola, FL USA 32514

Imported and distributed by:
To be determined

® Pegasus Laboratories, Inc.

Pr RECONCILE®

fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine) comprimés à croquer
Pour usage vétérinaire seulement

Description :

RECONCILE est un comprimé à croquer aromatisé qui contient du chlorhydrate de fluoxétine. Les comprimés à croquer RECONCILE sont présentés en concentrations de 8, 16, 32 et 64 mg pour administration orale à des chiens. L'ingrédient actif de RECONCILE est le chlorhydrate de fluoxétine, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS).

Indications :

RECONCILE est indiqué pour le traitement de l'anxiété de séparation chez le chien, en concomitance avec un programme de modification du comportement.

Posologie et administration :

La posologie recommandée de RECONCILE est de 1-2 mg/kg administrés une fois par jour, en concomitance avec un programme de modification du comportement. Un programme type de modification du comportement consiste en la mise en œuvre par le propriétaire de l'animal de techniques d'entraînement standard fondées sur des principes tels que récompenser le comportement approprié, aller et venir d'une façon qui ne provoque pas de réactions inappropriées chez le chien et entraîner le chien à être content lorsqu'il est seul.

Tableau 1 : Posologie recommandée de RECONCILE

| Poids du chien (kg) | Nbre de comprimés/jour | Concentration du comprimé (mg) |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| 4,0 à 8,0 | 1 | 8 |
| 8,1 à 16,0 | 1 | 16 |
| 16,1 à 32,0 | 1 | 32 |
| 32,1 à 64,0 | 1 | 64 |

La réponse du patient au traitement doit être surveillée. Il faut réévaluer la prise en charge du cas si on n'observe aucune amélioration dans un délai de 8 semaines.

On doit faire preuve de jugement professionnel pour surveiller la réponse du patient au traitement et déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement par RECONCILE au-delà de la période de 8 semaines. Pour arrêter le traitement, il n'est pas nécessaire d'administrer des doses dégressives ou de diminuer le nombre de prises en raison de la longue demi-vie de ce produit. La poursuite du programme de modification du comportement est recommandée pour prévenir la récurrence des signes cliniques.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

RECONCILE est consommé volontiers par les chiens ou peut être administré comme les autres médicaments en comprimés, avec ou sans nourriture.

Dans l'éventualité d'une réaction indésirable possible, il faut faire preuve de jugement professionnel pour déterminer s'il est nécessaire de réduire la dose. Environ la moitié des patients tolèrent le retour à la dose antérieure après 1 à 2 semaines de traitement avec une dose réduite (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Si une dose est oubliée, il faut administrer la dose suivante au moment normalement prévu. Il ne faut ni augmenter la dose ni la doubler.

Contre-indications :

RECONCILE est contre-indiqué chez les chiens atteints d'épilepsie ou qui ont des antécédents de crises convulsives. RECONCILE ne doit pas être administré en concomitance avec des médicaments qui abaissent le seuil des crises convulsives (p. ex., des phénothiazines telles que l'acépromazine ou la chlorpromazine).

RECONCILE ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex., chlorhydrate de sélégiline [l-déprényl] ou amitraz) ou en deçà d'une période minimale de 14 jours après l'arrêt du traitement par un IMAO.

RECONCILE est contre-indiqué chez les chiens qui présentent une hypersensibilité connue au chlorhydrate de fluoxétine ou à d'autres ISRS.

Étant donné la longue demi-vie de la fluoxétine et de la norfluoxétine, son principal métabolite, il faut observer une période d'élimination de six semaines après l'arrêt du traitement par RECONCILE avant l'administration de tout médicament qui pourrait avoir des interactions indésirables avec la fluoxétine ou la norfluoxétine.

Précautions :

RECONCILE n'est pas recommandé pour le traitement de l'agression. RECONCILE n'a pas fait l'objet d'études cliniques pour le traitement d'autres troubles comportementaux. On n'a pas mené d'études visant à déterminer les effets de RECONCILE chez les chiennes reproductrices, en gestation ou qui allaitent ni chez les patients de moins de six mois.

Les chiens traités par RECONCILE peuvent présenter des crises convulsives, même s'ils n'ont pas d'antécédents d'épilepsie ou de crises convulsives (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Il faut effectuer un examen médical approfondi avant de prescrire RECONCILE afin d'éliminer les causes de comportements inappropriés qui ne sont pas associés à l'anxiété de séparation. L'examen doit comprendre des antécédents détaillés et une évaluation du foyer du patient, ainsi que des analyses de laboratoire courantes

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

appropriées à l'âge et à l'état de santé du patient. Les vétérinaires doivent connaître les risques et les avantages associés au traitement des troubles de comportement chez les chiens avant d'instaurer un traitement. Une utilisation inappropriée de RECONCILE, c.-à-d. en l'absence d'un diagnostic ou d'une modification concomitante du comportement, pourrait exposer l'animal à des réactions indésirables inutiles et ne pas offrir de bienfaits durables du traitement.

On n'a pas évalué RECONCILE en association avec des médicaments qui modifient le système enzymatique du cytochrome P450. RECONCILE doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est coadministré avec des médicaments qui modifient le système enzymatique du cytochrome P450 (p. ex., le kétoconazole). On n'a pas mené d'études visant à évaluer l'interaction de RECONCILE avec les antidépresseurs tricycliques (ATC) (par exemple l'amitriptyline et la clomipramine). On n'a pas évalué la durée de la période d'élimination minimale pour effectuer la transition du traitement par un ATC vers RECONCILE. Les données pharmacocinétiques qui ont été publiées démontrent que les ATC sont éliminés 4 jours après l'arrêt du traitement^{1,2}.

¹ Plumb DC. Amitriptyline. *Veterinary Drug Handbook 5th Edition (Pocket Edition)*. Iowa State Press. Ames, IA. Page 39, 2002.

² Hewson CJ, *et al.* The pharmacokinetics of clomipramine and desmethylclomipramine in dogs: parameter estimates following a single oral dose and 28 consecutive daily doses of clomipramine. *J Vet Pharmacol Therap* 21:214-222, 1998.

Mises en garde :

Ce produit n'est pas destiné à l'utilisation humaine. **Garder hors de la portée des enfants.** Il faut obtenir des soins médicaux immédiatement en cas d'ingestion accidentelle. Chez l'humain, les symptômes les plus couramment associés à un surdosage comprennent les crises convulsives, la somnolence, les nausées, la tachycardie et les vomissements. Il faut communiquer immédiatement avec un médecin dans le cas de l'ingestion de ce produit par un humain.

Réactions indésirables :

Période de pharmacovigilance :

Les effets indésirables suivants sont basés sur la déclaration des effets indésirables de RECONCILE depuis l'approbation de sa commercialisation. Les effets indésirables ne sont pas tous signalés. Il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable la fréquence des effets indésirables ou d'établir un lien de causalité entre un effet indésirable et la prise du médicament. Les catégories d'effets indésirables suivantes sont indiquées en ordre décroissant de fréquence et selon le système corporel :

Troubles généraux : diminution de l'appétit, léthargie, perte de poids

Troubles du comportement : anxiété, agitation, vocalisation, désorientation, agressivité

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

Troubles du tube digestif : vomissements, diarrhée, salivation excessive

Troubles neurologiques : dépression, frissons, tremblements musculaires, crises convulsives, mydriase, incoordination

Troubles des voies respiratoires : halètement

Dans le cadre de deux études nord-américaines multicentriques menées sur le terrain, auxquelles participaient un total de 427 chiens, on a observé les réactions indésirables suivantes :

Crises convulsives :

Dans la première étude, menée avec un programme de modification du comportement, l'un des 112 chiens du groupe témoin et trois des 117 chiens qui recevaient RECONCILE ont présenté des crises convulsives qui sont une réaction indésirable grave. L'un des trois chiens traités par RECONCILE a présenté deux crises convulsives 10 jours après la fin du traitement. Les crises convulsives ont continué malgré l'administration de doses croissantes de phénobarbital, et ce chien est mort en état de mal épileptique environ six mois après la première crise convulsive. Un autre des trois chiens qui recevaient RECONCILE avait présenté une crise convulsive environ une année et demie avant son inscription à l'étude, aussitôt après avoir souffert d'un traumatisme crânien. On n'avait pas signalé la survenue d'autres crises convulsives jusqu'à 45 jours après la fin du traitement par RECONCILE. Dans l'année et demie qui a suivi la seconde crise convulsive, l'activité convulsive de ce chien a augmenté pour passer de crises convulsives uniques à crises convulsives en grappes, malgré l'augmentation des doses de phénobarbital et l'ajout de bromure de potassium par voie orale et de diazépam par voie rectale. Le troisième chien traité par RECONCILE et le chien témoin ont présenté une crise convulsive respectivement 24 et 35 jours après le début du traitement; aucun traitement anticonvulsivant n'a été instauré, et on n'a pas signalé d'autres crises convulsives chez ces deux chiens.

Dans la deuxième étude, menée sans programme de modification du comportement, un chien sur les 99 chiens qui recevaient RECONCILE et un chien sur les 99 chiens qui recevaient le comprimé témoin ont présenté des crises convulsives, qui sont une réaction indésirable grave, respectivement 9 et 27 jours après le début du traitement. On a subséquentment diagnostiqué une atteinte vestibulaire chez le chien qui prenait RECONCILE, et le chien témoin avait des antécédents de faiblesse récurrente des pattes arrière.

Dans le cadre d'une étude multicentrique européenne, 234 chiens ont reçu un traitement par des doses quotidiennes de comprimés à croquer de fluoxétine qui variaient de 0,25 mg/kg à 4 mg/kg. Un chien qui recevait une dose quotidienne de 0,4 mg/kg pendant un mois a présenté une crise convulsive une semaine après l'arrêt

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

du traitement. Aucun traitement anticonvulsivant n'a été instauré, et on n'a pas signalé d'autres crises convulsives.

Perte pondérale :

On a mesuré le poids corporel des chiens des deux études nord-américaines sur le terrain pendant toute la durée de l'étude (n = 196 et n = 185 respectivement dans le groupe traité par RECONCILE et dans le groupe témoin) et on a observé une perte pondérale de 5 % ou plus chez 58 (29,6 %) des chiens traités par RECONCILE et chez 24 (13,0 %) des chiens du groupe témoin. Aucun chien n'a dû être retiré des études cliniques en raison de la perte pondérale uniquement. Le tableau suivant présente le nombre de chiens ayant perdu du poids, stratifiés en fonction du pourcentage de perte pondérale comparativement au poids corporel initial.

Tableau 2 : Chiens ayant perdu du poids (stratifiés en fonction du pourcentage de perte comparativement au poids corporel initial)

| Groupe de traitement | ◆ 5 à < 10 % Nombre (%) | ◆ 10 a < 15 % Nombre (%) | ◆ 15 % Nombre (%) |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| RECONCILE | 44 (22,5 %) | 13 (6,6 %) | 1 ^a (0,5 %) |
| Traitement témoin | 20 (10,8 %) | 4 (2,2 %) | 0 (0 %) |

^a Ce chien a perdu 20 % de son poids corporel initial; il s'agissait du même chien qui est mort d'un état de mal épileptique.

Autres réactions indésirables :

Les réactions indésirables additionnelles qui ont été observées à une fréquence de 1 % ou plus chez les chiens traités par RECONCILE étaient :

Tableau 3 : Réactions indésirables signalées dans les études nord-américaines sur le terrain

| Réaction indésirable | RECONCILE N = 216 | | Traitement témoin* N = 211 | |
|---|----------------------|------|-------------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Calme/léthargie/dépression | 71 | 32,9 | 22 | 10,4 |
| Diminution de l'appétit | 58 | 26,9 | 13 | 6,2 |
| Vomissements | 37 | 17,1 | 28 | 13,3 |
| Frissons/grelottements/tremblements | 24 | 11,1 | 4 | 1,9 |
| Diarrhée | 21 | 9,7 | 17 | 8,1 |
| Agitation | 16 | 7,4 | 8 | 3,8 |
| Vocalisation excessive (y compris les hurlements) | 13 | 6,0 | 7 | 3,3 |
| Agression | 9 | 4,2 | 13 | 6,2 |
| Otite externe | 6 | 2,8 | 2 | 0,9 |
| Désorientation | 5 | 2,3 | 1 | 0,5 |

Version 1 – July 2, 2018

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

| | | | | |
|----------------------|---|-----|---|-----|
| Incoordination | 5 | 2,3 | 0 | 0,0 |
| Constipation | 3 | 1,4 | 0 | 0,0 |
| Salivation excessive | 3 | 1,4 | 4 | 1,9 |

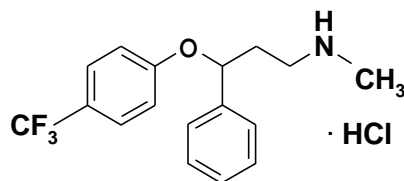
* Le groupe témoin a reçu la présentation en comprimés qui ne contenait pas de fluoxétine.

Réduction de la dose :

Une réduction de la dose a été nécessaire chez vingt chiens du groupe traité par RECONCILE et cinq chiens du groupe témoin, en raison de réactions indésirables inacceptables, en règle générale l'anorexie, les vomissements, les tremblements et la dépression. La diminution de la dose a permis d'éliminer ou de réduire la gravité de ces réactions indésirables dans le groupe de traitement par RECONCILE uniquement. La reprise de la dose complète de RECONCILE s'est traduite par un retour des réactions indésirables initiales chez approximativement la moitié des chiens touchés. La majorité de ces réactions indésirables ont été intermittentes et légères. Cependant, un chien a présenté une récurrence de réactions indésirables graves, ce qui a nécessité le retrait de ce chien de l'étude. En outre, deux chiens ont eu besoin d'une deuxième réduction de la dose de RECONCILE. L'efficacité du traitement a été maintenue chez une majorité des chiens pour qui il avait été nécessaire de réduire la dose.

Pharmacologie clinique :

Le poids moléculaire de la fluoxétine est 345,79. La formule développée est illustrée ci-dessous :



chlorhydrate de fluoxétine
 $C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$

La fluoxétine exerce son action en inhibant le recaptage de la sérotonine dans la terminaison nerveuse présynaptique. La fluoxétine n'agit pas comme un sédatif. La fluoxétine est bien absorbée après son administration par voie orale (~ 72 %). Elle est métabolisée en grande partie par le foie et transformée par le système enzymatique du cytochrome P450 en norfluoxétine, un ISRS équipotent qui contribue à l'efficacité de RECONCILE.

Les calculs ont été effectués comme suit après l'administration d'une dose unique ainsi qu'à l'état d'équilibre :

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques après une dose unique* de chlorhydrate de fluoxétine (moyenne ± erreur-type)

Version 1 – July 2, 2018

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

| | ASC_{0-∞} (µg·h/ml) | C_{max} (ng/ml) | T_{max} (h) | T_{1/2} (h) | T_{1/2} Étendue (h) |
|----------------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Fluoxétine | 1,388 (± 0,137) | 126,6 (± 12,3) | 1,8 (± 0,2) | 6,2 (± 0,8) | 3,0-12,9 |
| Norfluoxétine | 11,44 (± 0,74) | 138,3 (± 9,6) | 12,8 (± 1,7) | 49 (± 3) | 33,0-64,0 |

* Approximativement 2 mg/kg de poids corporel

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 21 jours, on a administré quotidiennement de la fluoxétine à une dose de 0,75, 1,5 et 3 mg/kg à des Beagles de laboratoire. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) pour la fluoxétine étaient approximativement proportionnelles à la dose à 0,75 et à 1,5 mg/kg, et augmentaient d'une manière proportionnelle supérieure à la dose à 3 mg/kg. La C_{max} et l'ASC de la norfluoxétine étaient généralement proportionnelles à la dose.

On a observé une augmentation continue des concentrations minimales dans le cadre d'une étude d'innocuité menée en laboratoire sur des doses multiples pendant une durée de un an, même si l'état d'équilibre semblait être atteint dans un délai de 10 jours pendant l'étude de 21 jours. Dans cette étude, les chiens auxquels on avait administré une dose de 1 mg/kg de fluoxétine ont présenté des augmentations continues des concentrations plasmatiques de fluoxétine pendant l'intervalle posologique de un an. On a observé une augmentation similaire des concentrations avec l'administration de norfluoxétine. Ce phénomène n'a pas été observé à des doses plus élevées. Pendant l'intervalle posologique de un an et pendant la période de récupération subséquente de deux mois, on n'a pas observé de changements dans la nature et la fréquence des réactions indésirables comparativement à celles qui étaient observées le 28^e jour d'administration de la fluoxétine.

Efficacité :

Dans le cadre d'une étude multicentrique, menée à double insu, avec répartition aléatoire et témoins placebo, d'une durée de 8 semaines, on a évalué 229 chiens dans 34 centres de recherche aux États-Unis et au Canada. On a réparti au hasard 117 chiens pour recevoir 1-2 mg/kg de RECONCILE par jour, et 112 chiens ont été assignés au groupe témoin. Les deux groupes ont suivi un programme concomitant de modification du comportement. Pendant sept des huit semaines, le pourcentage de chiens qui présentaient une amélioration des scores globaux d'anxiété de séparation était significativement plus élevé ($p \leq 0,05$) chez les chiens traités par RECONCILE comparativement aux chiens qui recevaient le comprimé témoin. À la fin de l'étude, 73 % des chiens traités par RECONCILE affichaient une amélioration significative ($p = 0,010$) comparativement à 51 % des chiens traités par un programme de modification du comportement uniquement.

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

Les chiens qui recevaient RECONCILE ont également présenté une amélioration du comportement destructeur, de la vocalisation excessive et de l'agitation comparativement aux chiens qui recevaient le comprimé témoin. En outre, les chiens des deux groupes ont présenté une amélioration de la miction inappropriée, de la défécation inappropriée, de la salivation excessive, du léchage/toilettage excessif, des tremblements/frissons et de la dépression. Les scores globaux de gravité de l'anxiété de séparation se sont améliorés plus rapidement chez les chiens qui prenaient RECONCILE que chez ceux qui recevaient le comprimé témoin. On a également observé le même effet pour les scores individuels de la vocalisation excessive et de la dépression. L'utilisation de cages pour chien n'a pas modifié les résultats.

On a démontré l'efficacité et l'innocuité de RECONCILE dans le cadre d'une étude sur le terrain menée auprès de chiens qui appartenaient à des clients (voir **EFFICACITÉ et RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). À la fin de l'étude d'une durée de 8 semaines, 73 % des chiens traités par RECONCILE présentaient une amélioration significative ($p = 0,010$), comparativement à ceux qui faisaient uniquement l'objet d'un programme de modification du comportement (51 %). Au cours du traitement, 42 % des chiens ont présenté une amélioration pendant la première semaine, ce qui était significativement plus important ($p = 0,005$) qu'avec la modification du comportement seulement (18 %).

Innocuité chez l'animal :

Dans le cadre d'une étude d'innocuité de un an menée en laboratoire, on a administré quotidiennement à des chiens des doses de 1, de 4,5 et de 20 mg/kg par jour dans une capsule de gélatine remplie de fluoxétine en poudre. D'après les résultats d'une étude de biodisponibilité relative qui comparait les capsules de fluoxétine aux comprimés à croquer RECONCILE, les doses équivalentes correspondantes ont été de 0,87, de 3,9 et de 17,4 mg/kg par jour pour les comprimés à croquer RECONCILE (pour lesquels le rapport moyen des valeurs de l'ASC de la fluoxétine pour les comprimés à croquer RECONCILE/les capsules remplies de fluoxétine = 1,15).

Trois chiennes sur les cinq du groupe qui recevait la dose de 20 mg/kg sont mortes ou ont été euthanasiées pendant les six premiers mois de l'étude. La forte dose a été réduite à 10 mg/kg par jour (équivalent de 8,7 mg/kg par jour de RECONCILE) pendant les six derniers mois de traitement, et tous les chiens restants ont terminé l'étude. Un chien du groupe qui recevait la dose de 1 mg/kg (équivalent de 0,87 mg/kg par jour de RECONCILE) et deux chiens du groupe à 20 mg/kg (équivalent de 17,4 mg/kg par jour de RECONCILE) ont présenté une crise convulsive. On a également observé un comportement agressif, de l'ataxie, de la salivation au moment de la dose, de l'hyperesthésie, un nystagmus, une maigreur, de la faiblesse, de la léthargie, des diarrhées et une inclinaison de la tête dans le groupe qui recevait la dose la plus élevée. On a observé de l'anorexie, des tremblements, une diminution de la réponse pupillaire à la lumière, de la mydriase, des vomissements et une diminution du gain pondéral dans tous les groupes de traitement, mais avec une prévalence plus élevée dans le groupe qui recevait la dose la plus élevée. À l'exception de la diminution du gain

PRODUCT LABEL PROFILE - RECONCILE VETERINARY INSERT

pondéral, toutes les observations anormales avaient disparu à la fin d'une période de récupération de deux mois. On a observé des signes de phospholipidose dans les poumons, le foie, les glandes surrénales, les ganglions lymphatiques, la rate, la rétine et les lymphocytes chez des chiens de tous les groupes; ces signes se sont résorbés pendant la période de récupération. La fluoxétine n'a pas entraîné d'effets marqués ni conséquents sur les valeurs hématologiques, sanguines ou urinaires. Il n'y avait pas de signes de bradycardie sur l'électrocardiogramme des chiens du groupe témoin et du groupe recevant la plus faible dose, mais on en observait de légers signes proportionnels à la dose dans les deux groupes recevant les doses les plus élevées. Aucun effet n'a été observé pendant un examen macroscopique des organes.

On n'a pas évalué l'efficacité et l'innocuité clinique de RECONCILE dans le cadre d'une utilisation prolongée (c.-à-d. pendant plus de 8 semaines). RECONCILE a été évalué à la posologie recommandée dans la monographie pendant une période d'un an, dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée en laboratoire auprès de chiens (voir **INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL**).

Conservation :

Conserver à une température comprise entre 20 et 25 °C; variations permises entre 15 et 30 °C. Ne pas retirer la capsule déshydratante du flacon.
Refermer soigneusement le flacon entre les utilisations.

Présentation :

Les comprimés RECONCILE sont offerts en quatre concentrations : 8, 16, 32, et 64 mg, 30 comprimés par flacon.

| | |
|--------|--------------|
| CA4203 | DIN 02307952 |
| CA4205 | DIN 02307960 |
| CA4207 | DIN 02307979 |
| CA4209 | DIN 02307987 |

Pegasus Laboratories, Inc.
8809 Ely Road
Pensacola, FL É-U 32514

Imported and distributed by:
xxxxx

® Pegasus Laboratories, Inc.

Version 1 – July 2, 2018