

VARNISH



zoetis Artwork Center / Louvain-la-Neuve / BELGIUM			LLN	
GRAPHIST	Corinne STEVENS	PRODUCT NAME	Improvest	
CR NR	200001909	ITEM	BOX	1x50d (100ml) Z58
DIR NR / V°	502506	GTIN	05414736031866	
COUNTRY (-IES)	CA	NEW CODE	40015087	TECHNICAL MASTER / LAYOUT B051-b1/LOB-032
DATE(S) & VERSION(S) NR	09/12/2016 - v1	OLD CODE	40009501	SIZE (mm) 55x56,5x110
	01/02/2017 - v2	DESCRIPTION OF REQUEST:	New claim	
DATAMATRIX CHECK	40015087	BARCODE CHECK	694254000246	FONT SIZE(S) 7,5 pt

VARNISH



zoetis Artwork Center / Louvain-la-Neuve / BELGIUM			LLN
GRAPHIST	Corinne STEVENS	PRODUCT NAME	Improvest
CR NR	200001909	ITEM	BOX 1x125d (250ml) Z58
DIR NR / V°	502504	GTIN	05414736031873
COUNTRY (-IES)	CA	NEW CODE	40015085
DATE(S) & VERSION(S) NR	12/12/2016 - v1	TECHNICAL MASTER / LAYOUT	B052-b1/LOB-033
	01/02/2017 - v2	OLD CODE	40009500
		SIZE (mm)	63x66,5x143
		DESCRIPTION OF REQUEST:	New claim
DATAMATRIX CHECK	40015085	BARCODE CHECK	694254000253
		FONT SIZE(S)	8,5 pt

Zoetis version date: March 8, 2022



zoetis Artwork Center / Louvain-la-Neuve / BELGIUM				LLN		
GRAPHIST	Corinne STEVENS	PRODUCT NAME	Improvest		COLOURS	
CR NR	200001909	ITEM	po LABEL	50ds (100ml) Z64	BLACK	
DIR NR / V°	502505	NO GTIN NR				PMS Proc. Blue C
COUNTRY (-IES)	CA	NEW CODE	TECHNICAL MASTER / LAYOUT			PMS 376 C
		40015086	L109			
DATE(S) & VERSION(S) NR		OLD CODE	SIZE (mm)			
12/12/2016 - v1		40009498	40 x 100			
DESCRIPTION OF REQUEST:						
New claim						
DATAMATRIX CHECK		40015086	FONT SIZE(S)	4,6 pt		



zoetis Artwork Center / Louvain-la-Neuve / BELGIUM		LLN	
GRAPHIST	Corinne STEVENS	PRODUCT NAME	Improvest
CR NR	200001909	ITEM	po LABEL 125ds (250ml) Z64
DIR NR / V°	502502	NO GTIN-NR	
COUNTRY (-IES)	CA	NEW CODE	TECHNICAL MASTER / LAYOUT
		40015114	L112
DATE(S) & VERSION(S) NR		OLD CODE	SIZE (mm)
12/12/2016 - v1		40009497	60 x 110
01/02/2017 - v2		DESCRIPTION OF REQUEST:	
		New claim	
DATAMATRIX CHECK	40015114	FONT SIZE(S)	4,8 pt



1536-11-3

40015115



## Gonadotropin Releasing Factor Analogue-Diphtheria Toxoid Conjugate Injection Veterinary Use Only

Sterile solution

For intact male and female pigs intended for slaughter only

Immunological

### DESCRIPTION:

Each mL of IMPROVEST® injection contains:

- Active ingredient: Gonadotropin Releasing Factor (GnRF) analogue-diphtheria toxoid conjugate, 0.2 mg.
- Non-medicinal ingredients:
  - Aqueous, non mineral oil-based adjuvant: Diethylaminoethyl (DEAE)-Dextran, 150 mg.
  - Preservative: Chlorocresol, 1.0 mg.

IMPROVEST injection is a sterile solution containing an incomplete analogue of natural gonadotropin releasing factor (GnRF) conjugated to an immunogenic carrier protein, diphtheria toxoid, in an adjuvanted formulation. Immunization with a two dose regimen of IMPROVEST injection, with a four week interval between the two doses, stimulates the pig's immune system to produce antibodies which can neutralize its own GnRF. Pigs given an initial dose of IMPROVEST injection are immunologically primed but do not produce sufficient antibodies to have any physiological effect. Following receipt of the second dose, the pig's immune system responds with a strong antibody response. These antibodies bind to and neutralize circulating GnRF in the bloodstream. Neutralization of GnRF blocks the hypothalamic-pituitary-gonadal endocrine axis, thereby temporarily suppressing testicular function in intact male pigs and ovarian function in intact female pigs, including both sex hormone production and reproductive capability, in these injected animals.

### INDICATIONS:

IMPROVEST injection is indicated for the temporary suppression of testicular function and reduction of boar taint in intact male pigs intended for slaughter.

IMPROVEST injection is also indicated for the temporary suppression of ovarian function and the suppression of estrus in intact female pigs intended for slaughter.

### DOSAGE AND ADMINISTRATION:

IMPROVEST injection should be administered via subcutaneous injection into the post auricular region of the neck, immediately behind the ear. A safety injector should be used, preferably one which has a dual safety system providing both a needle guard and a mechanism to prevent accidental operation of the trigger.

Each intact male or female pig should receive two 2 mL doses of IMPROVEST injection. The first dose should be administered no earlier than 8 weeks of age. The second dose should be administered at least 4 weeks after the first dose. Immunological suppression of testicular function in male pigs and ovarian function in female pigs is achieved within 3 and 4 weeks after the second dose, respectively, and lasts up to 10 weeks after the second dose. To avoid potential food quality issues (boar taint), male pigs should be slaughtered no earlier than 3 weeks and no later than 10 weeks after the second dose. In case of misdosing, the animal should be re-dosed immediately.

Under mixed gender housing conditions, male and female pigs should be injected at the same time.

**Note:** IMPROVEST injection-treated boars will start to return to full reproductive function at a variable period after this time, as evidenced by increases in male sex hormones, testicle size, and intact male behavior.

### CONTRAINDICATIONS:

Do not use in male and female pigs intended for breeding because of the disruption of reproductive function.

### CAUTIONS:

Avoid injecting pigs that are unhealthy, wet or dirty.

Subcutaneous injection in intact male and female pigs can cause a transient local injection site reaction that may result in trim loss at slaughter (See Adverse Reactions).

Safety of IMPROVEST injection has not been demonstrated in male and female pigs less than 8 weeks of age. Do not use in barrows as the safety of IMPROVEST injection has not been evaluated in those animals.

### WARNINGS:

No withdrawal period is required for pigs when treated according to the label.

**Not for human use. Keep out of reach of children.**

**Warning for the person administering IMPROVEST injection** Accidental self injection could affect reproductive physiology of both men and women and adversely affect pregnancy. Pregnant women should not administer this product. Women of childbearing age should exercise extreme caution when administering this product. Special care should be taken to avoid accidental self injection and needle stick injury when administering the product. Use a safety injector, preferably one which has a dual safety system providing both a needle guard and a mechanism to prevent accidental operation of the trigger. In case of eye contact, rinse immediately with copious amounts of water. In case of skin contact, wash immediately with soap and water. The product should be stored safely out of the reach of children. As a reminder, it is the prescribing veterinarian's responsibility to inform drug administrators of the user safety warnings associated with IMPROVEST injection.

### Advice to the user in the event of accidental self injection

In the event of accidental self injection, wash the injury thoroughly with clean running water. Seek prompt medical advice and take the package leaflet with you. Do not administer the product and/or any other products with similar action in the future.

### Advice to the Physician

Accidental self injection could affect reproductive physiology of both men and women and adversely affect pregnancy. If self injection with IMPROVEST injection is suspected, reproductive physiology should be monitored by assay of testosterone or estrogen levels (as appropriate). The risk of a physiological effect is greater after a second or subsequent accidental injection than after a first injection. Clinically meaningful suppression of gonadal function should be managed with supportive endocrine replacement therapy until normal function returns. The patient should be advised not to administer IMPROVEST injection and/or any other products with similar action in the future.

The material safety data sheet (MSDS) contains more detailed occupational safety information. To report adverse reactions in users or to obtain a copy of the MSDS for this product, call 1-800-461-0917.

### ADVERSE REACTIONS:

In very rare cases, anaphylactoid type reactions (breathing difficulty, collapse, cyanosis and hypersalivation associated with or without muscle twitching or emesis) have been observed in pigs within a few minutes after the first injection with duration up to 30 minutes. In a small number of animals death occurred following the reaction, however most animals recovered without treatment and did not appear to react to subsequent injections.

The observations made from the field efficacy studies were consistent with the observations made during the target animal safety studies of transient inflammation at the injection site. IMPROVEST injection did not cause an unexpected frequency or severity of injection site reactions.

### ANIMAL SAFETY: Margin of Safety

The safety of two doses of IMPROVEST injection was evaluated in intact male swine in a U.S. study. Thirty 9-week old intact boars received two

subcutaneous doses of IMPROVEST injection in the same location 14 days apart. The boars received one of three treatments: Saline Control (12 mL), IMPROVEST injection at the intended dose (2 mL, 1X), or IMPROVEST injection at 6 times the intended dose (12 mL, 6X).

Boars were clinically monitored daily. In addition, observation and measurement of injection sites, body weight, quantitative feed consumption, hematology, and clinical chemistry analyses were also obtained. A complete postmortem examination was conducted on each boar 14 days after the second injection. IMPROVEST injection, administered subcutaneously at the label dose (2 mL) resulted in mild transient injection site reactions at the 1X dose and caused clinical signs of systemic inflammation at 6 times the intended dose. The signs of inflammation included depression, stiffness of the neck lasting up to five days, reduction in feed intake, and lower body weights. Multiple swollen joints and associated lameness, which may be signs of systemic inflammation, were observed in one 6X boar. Evaluation of blood work revealed increased white blood cell counts (eosinophilia and neutrophilia); slight increases in total serum protein (above normal reference range in 50% of the 6X boars) and globulin (above the normal reference range in 40% of the 6X boars); and slight decreases in serum albumin in 6X boars. Injection sites for the 6X boars showed clinically detectable firmness persisting in all animals for 14 days after the second injection. Pain and sensitivity at the injection site persisted for up to five days, and erythema and heat were more prominent in the 6X boars than in the 1X boars. Mild to moderate chronic inflammation and discoloration in the subcutaneous tissues at the injection site were observed. In all IMPROVEST injection-treated boars, atrophy of testes, prostate, and bulbourethral glands were observed as expected consequences associated with the intended effect of the drug. At the label 2 mL dose, IMPROVEST injection may cause transient injection site inflammation.

### Injection Site Safety

Injection site safety was evaluated following the injection of IMPROVEST injection into healthy 17-week old boars in a U.S. study. The treated boars received two 2 mL doses of IMPROVEST injection into the same injection site location 28 days apart, while the control boars received saline. Daily monitoring included clinical evaluation and observation and measurement of injection sites. Two days after the second injection, postmortem observations of injection sites were conducted. All clinical signs of observable injection site swelling were resolved within 24 hours, and pain on palpation resolved by 48 hours post-injection. Firmness persisted for up to 11 days after the first injection in 10% of boars. Gross injection site alterations consisted of subcutaneous edema with tan or red discoloration. Two 2 mL doses of IMPROVEST injection, administered 28 days apart into the same location resulted in transient injection site reactions following each injection and resulted in discoloration of tissue at the injection site which was observable approximately 48 hours after the second injection.

Injection site safety was also evaluated in several studies conducted in Australia, EU and the U.S. following the administration of IMPROVEST injection in intact male pigs. In one injection site tissue tolerance study using a formulation of IMPROVEST injection with a different preservative, 8-week old pigs were administered IMPROVEST injection; injection site swellings of up to 4x8 cm were commonly observed. A gradual resolution of the local reactions occurred, but in 20-30% of the animals these persisted on palpation for more than 42 days. When administered to older pigs (14-23 weeks of age) injection site swellings ranging from 2 to 5 cm in diameter were commonly observed, and injection site reactions at slaughter were commonly observed when the second injection was given only 4 weeks before slaughter. In an overdose safety study using a formulation of IMPROVEST injection with a different preservative, administration of a double dose (4 mL) of IMPROVEST injection to 8 week old piglets commonly resulted in palpable injection site reactions. The largest reactions were seen 7 days post administration when the maximum size was 13x7 cm. By two weeks post administration the maximum size had decreased to 8x4 cm showing a gradual resolution of the local reactions. The general health of the animals was not affected.

### Field Safety

During the conduct of pivotal field efficacy studies, carried out in the U.S., Australia and EU, IMPROVEST injection did not cause unusual clinical signs or an unexpected frequency or severity of injection site reactions. The field safety observations from these studies were consistent with the observations made during the target animal safety studies of transient inflammation at the injection sites. Adverse events, as reported, were not uniquely attributable to IMPROVEST injection.

### EFFICACY:

Evidence of temporary suppression of testicular function was provided in a series of studies showing that within 1-2 weeks after the second injection of IMPROVEST injection, anti-GnRF antibody levels increase significantly. With this rise in anti-GnRF antibodies, the levels of gonadal sex hormones were substantially reduced, the size of the testes, and spermatogenesis suppressed, as was the expression of typical male behaviors (aggression and sexual, e.g., mounting). Full suppression of testicular function was demonstrated to last from 3 to 10 weeks after the second dose. IMPROVEST injection-treated boars started to return to full reproductive function at a variable period after this time.

Evidence of temporary suppression of ovarian function was provided in a series of studies showing that within 4 weeks after the second injection of IMPROVEST injection, anti-GnRF antibody levels increase significantly. With this rise in anti-GnRF antibodies, the levels of gonadal sex hormones were substantially reduced, the weight of the ovaries was significantly decreased, and the percentage of gilts with visible follicles was low. Full suppression of ovarian function was demonstrated to last from 4 to 10 weeks after the second dose. Suppression of physical signs of estrus (red, swollen vulva) was observed in gilts slaughtered at an age of at least 22 weeks and at an average live weight of at least 125 kg. Administration of IMPROVEST injection to female pigs resulted in increased back fat thickness compared to non-treated female pigs.

Evidence to assess the acceptability of pork from IMPROVEST injection-treated male pigs was provided through a series of consumer taste panels using consumers deemed sensitive to the taste of "tainted" meat. The presence of boar taint was evaluated on the basis of pork aroma and flavor and not by chemical analysis. Three consumer taste panel studies were conducted in the U.S. to demonstrate the difference of pork obtained from IMPROVEST injection-treated and intact boars. A surgically castrated male group was not evaluated during these studies. In these three studies, 822 sensitive consumers evaluated cooked pork loin samples from IMPROVEST injection-treated and intact boars. These pigs were raised to market weight, treated with IMPROVEST injection as per product labelling and slaughtered 3 to 10 weeks after receipt of the second dose of IMPROVEST injection. The consumers found the aroma and flavor of pork from the IMPROVEST injection-treated pigs to be more acceptable than from the intact boars in all three studies.

### STORAGE:

Store between 2 and 8°C. Once broached, product may be stored under refrigeration for 28 days. Store vials in carton until used. Protect from light. Protect from freezing.

### PRESENTATION:

IMPROVEST injection is available in 100 mL and 250 mL vials.

Zoetis® and Improvest are registered trademarks of Zoetis or its licensors.

Zoetis Canada Inc.  
 Kirkland QC H9H 4M7



zoetis Artwork Center / Louvain-la-Neuve / BELGIUM				LLN
GRAPHIST	Corinne STEVENS	PRODUCT NAME	IMPROVEST	COLOURS
CR NR	200001909	ITEM	LEAFLET	Z63 BLACK
DIR NR / V°	502503	NO-GTIN-NR		
COUNTRY (RES)	CA	NEW CODE	40015115	TECHNCL MASTER / LAYOUT
DATE(S) & VERSION(S) NR		OLD CODE	40009499	SIZE (mm)
12/12/2016 - v1			160 X 450	KLEPS
01/02/2017 - v2				40-2 / 45-2
				DESCRIPTION OF REQUEST:
				New claim
DATAMATRIX CHECK	40015115	FONT SIZE(S)	8 pt	

# DIN 02369532 MD **Improvest**

## Analogue de la gonadolibérine conjugué à l'anatoxine diphtérique pour injection

### Usage vétérinaire seulement

Solution stérile

Pour porcs mâles entiers et cochettes destinés à l’abattage seulement

Agent immunologique

#### DESCRIPTION :

Chaque millilitre d’IMPROVEST<sup>MD</sup> pour injection contient :

- Ingrédient actif : analogue de la gonadolibérine (GnRH) conjugué à l’anatoxine diphtérique, 0,2 mg.
- Ingrédients non médicinaux :
  - Adjuvant aqueux, non à base d’huile minérale : diéthylaminoéthyl (DEAE)-Dextran, 150 mg.
  - Agent de conservation : Chlorocrésol, 1,0 mg.

IMPROVEST pour injection est une solution stérile qui contient un analogue incomplet de la gonadolibérine (GnRH) naturelle conjugué à une protéine de transport immunogène, l’anatoxine diphtérique, dans une préparation avec adjuvant. L’administration de deux doses d’IMPROVEST pour injection à quatre semaines d’intervalle stimule le système immunitaire de l’animal à produire des anticorps capables de neutraliser sa propre GnRH. Les porcs qui reçoivent une dose initiale d’IMPROVEST pour injection deviennent sensibilisés sur le plan immunologique, mais ne produisent pas suffisamment d’anticorps pour qu’un effet physiologique soit exercé. La deuxième dose induit une forte réponse immunitaire; les anticorps ainsi produits se lient à la GnRH circulante et l’empêchent d’agir. La neutralisation de la GnRH bloque l’axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, et supprime ainsi temporairement la fonction testiculaire chez les mâles entiers et la fonction ovarienne chez les cochettes, y compris la production d’hormones sexuelles et la capacité reproductrice des animaux traités.

#### INDICATIONS :

IMPROVEST pour injection est indiqué pour la suppression temporaire de la fonction testiculaire et la réduction de l’odeur de verrat chez les porcs mâles entiers destinés à l’abattage.

IMPROVEST pour injection est aussi indiqué pour la suppression temporaire de la fonction ovarienne et la suppression de l’œstrus chez les cochettes destinées à l’abattage.

#### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

IMPROVEST pour injection doit être administré par injection sous-cutanée dans le cou, immédiatement derrière l’oreille. Le produit devrait être administré au moyen d’un appareil d’injection sécuritaire, de préférence muni d’un double dispositif de protection, c’est-à-dire d’un pare-aiguille et d’un mécanisme qui prévient l’activation accidentelle du piston. Chaque porc mâle entier ou cochette doit recevoir deux doses de 2 mL d’IMPROVEST pour injection. La première dose ne doit pas être administrée avant l’âge de 8 semaines. La deuxième dose doit être administrée au moins 4 semaines après la première dose.

La suppression immunologique de la fonction testiculaire chez les porcs mâles et de la fonction ovarienne chez les cochettes est obtenue respectivement en 3 et 4 semaines après la deuxième dose, et persiste jusqu’à 10 semaines après la deuxième dose. Pour éviter des problèmes potentiels de qualité des aliments (odeur de verrat), l’abattage des porcs mâles traités doit avoir lieu au minimum 3 semaines et au maximum 10 semaines après l’administration de la deuxième dose. Si on soupçonne que l’animal n’a pas reçu toute la dose, il faut réadministrer le produit immédiatement.

Dans des conditions de logement mixte, les porcs mâles et femelles devraient être injectés en même temps.

**Remarque** : Les porcs mâles entiers traités par IMPROVEST pour injection commenceront ensuite à retrouver leur capacité reproductrice normale (mais l’intervalle avant le retour complet de la fonction testiculaire varie d’un porc à l’autre), mise en évidence par l’augmentation des taux d’hormones sexuelles mâles, de la taille des testicules et de l’expression des comportements typiques des mâles entiers.

#### CONTRE-INDICATIONS :

Ne pas utiliser chez les porcs mâles ou femelles destinés à la reproduction en raison de la perturbation de la capacité reproductrice.

#### PRÉCAUTIONS :

Éviter l’injection à des porcs en mauvaise santé, sales ou mouillés. L’injection sous-cutanée chez les porcs mâles entiers et les cochettes peut causer une réaction locale temporaire au point d’injection susceptible d’entraîner des pertes lors du parage au moment de l’abattage (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L’innocuité d’IMPROVEST pour injection n’a pas été démontrée chez les porcs mâles et femelles âgés de moins de 8 semaines.

Ne pas administrer aux porcs mâles castrés, car l’innocuité d’IMPROVEST pour injection n’a pas été évaluée chez ces animaux.

#### MISES EN GARDE :

Aucune période de retrait n’est nécessaire lorsque le produit est administré conformément au mode d’emploi.

**Ne pas utiliser chez l’humain. Garder hors de la portée des enfants.**

*Mises en garde pour les personnes qui administrent IMPROVEST pour injection*

**L’auto-injection accidentelle peut avoir un effet préjudiciable sur la physiologie reproductive des hommes et des femmes et peut nuire à la grossesse. Le produit ne doit pas être administré par des femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer doivent faire preuve d’une très grande prudence lorsqu’elles manipulent le produit. Il faut prendre garde, lorsqu’on administre le produit, de ne pas se piquer avec l’aiguille et de ne pas s’auto-injecter le produit accidentellement. Administrer le produit au moyen d’un appareil d’injection sécuritaire, de préférence muni d’un double dispositif de protection, c’est-à-dire d’un pare-aiguille et d’un mécanisme qui prévient l’activation accidentelle du piston.**
En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement à grande eau. En cas de contact avec la peau, laver immédiatement avec de l’eau savonneuse. Le produit doit être entreposé de façon sécuritaire, hors de la portée des enfants. À titre de rappel, soulignons que le médecin vétérinaire est responsable d’informer les utilisateurs des mises en garde et des précautions relatives à la manipulation d’IMPROVEST.

#### *Avis à l'utilisateur en cas d'auto-injection accidentelle*

En cas d’auto-injection accidentelle, rincer abondamment à grande eau et consulter rapidement un médecin en apportant la notice d’emballage avec soi. Ne plus jamais administrer le produit ou tout autre produit ayant un effet similaire.

#### *Avis au médecin*

L’auto-injection accidentelle peut avoir un effet préjudiciable sur la physiologie reproductive des hommes et des femmes et peut nuire à la grossesse. Si on soupçonne une auto-administration accidentelle d’IMPROVEST pour injection, on doit évaluer la physiologie reproductive par dosage de la testostérone ou des estrogènes, selon le cas. Le risque d’effet physiologique est plus élevé après une deuxième injection accidentelle (et des injections subséquentes) qu’après une première injection. Une suppression d’importance clinique de la fonction gonadique doit être prise en charge au moyen d’une hormonothérapie substitutive appropriée jusqu’au retour de la fonction normale. Il faut conseiller au patient de ne plus jamais administrer IMPROVEST pour injection ou tout autre produit exerçant le même type d’effet.

La fiche technique santé-sécurité (FTSS) contient de plus amples renseignements sur la sécurité du produit en contexte professionnel. Pour signaler des manifestations indésirables survenues chez les utilisateurs ou pour obtenir une copie de la FTSS pour ce produit, composez le 1-800-461-0917.

#### EFFETS INDÉSIRABLES :

Dans de très rares cas, des réactions de type anaphylactoïde (difficulté respiratoire, perte de conscience, cyanose et hypersalivation, associées ou non à des contractions musculaires ou à des vomissements) ont été observées chez des porcs quelques minutes après la première injection et ont duré jusqu’à 30 minutes. Quelques animaux sont morts après avoir subi ce type de réactions, mais la plupart ont récupéré sans traitement et n’ont pas semblé réagir aux injections subséquentes.

Les observations notées lors des études d’efficacité menées sur le terrain corroboraient celles constatées durant les études d’innocuité pour l’animal cible (inflammation transitoire au point d’injection). IMPROVEST pour injection ne s’est pas associé à une fréquence ou à une gravité inattendue des réactions au point d’injection.

#### INNOCUITÉ POUR L'ANIMAL :

##### Marge d’innocuité

L’innocuité de l’administration de deux doses d’IMPROVEST pour injection a été évaluée chez des porcs mâles entiers durant une étude américaine. Au total, 30 porcs mâles entiers âgés de 9 semaines ont reçu 2 injections sous-cutanées au même point d’injection à 14 jours d’intervalle de l’un des trois traitements suivants : solution saline (12 mL, groupe témoin),

IMPROVEST pour injection à la dose homologuée (2 mL, groupe 1X) ou IMPROVEST pour injection à 6 fois la dose homologuée (12 mL, groupe 6X). Les porcs étaient observés chaque jour.

On a évalué l’apparence et la taille des réactions au point d’injection, le poids corporel, la quantité d’aliments consommés et les paramètres sanguins (hématologie et biochimie). Tous les porcs ont subi un examen post-mortem complet 14 jours après avoir reçu la deuxième injection. IMPROVEST pour injection, administré par voie sous-cutanée, a causé des réactions au point d’injection légères et transitoires dans le groupe 1X et des signes cliniques d’inflammation systémique dans le groupe 6X. Les signes d’inflammation comprenaient de l’abatement, une raideur du cou pendant une période pouvant atteindre 5 jours, une diminution de la consommation alimentaire et un poids corporel moins élevé que celui des témoins. Une enflure de plusieurs articulations et la boiterie engendrée par cette enflure ont été observées chez un des porcs du groupe 6X et pourraient être des signes d’inflammation systémique. L’analyse des bilans sanguins a révélé une augmentation du nombre de globules blancs (éosinophilie et neutrophilie), de légères hausses des taux sériques de protéines totales (au-dessus de la valeur supérieure normale chez 50 % des porcs du groupe 6X) et des globulines (au-dessus de la valeur supérieure normale chez 40 % des porcs du groupe 6X), ainsi que de légères diminutions des taux d’albumine sérique chez les porcs du groupe 6X. Tous les animaux du groupe 6X ont présenté une induration cliniquement détectable au point d’injection qui a persisté pendant 14 jours après la deuxième administration. Une douleur et une sensibilité au point d’injection ont été notées pendant une période pouvant atteindre 5 jours, et l’érythème et la chaleur étaient plus marqués chez les porcs du groupe 6X que chez ceux du groupe 1X. On a aussi observé une inflammation et une décoloration légères ou modérées des tissus sous-cutanés au point d’injection. Chez tous les animaux traités par IMPROVEST pour injection, on a constaté une atrophie des testicules, de la prostate et des glandes bulbo-urétrales, soit des manifestations de l’effet attendu du produit. À la dose homologuée de 2 mL, IMPROVEST pour injection peut causer une inflammation transitoire au point d’injection.

##### Innocuité au point d’injection

L’innocuité au point d’injection a été évaluée après l’administration d’IMPROVEST pour injection à des porcs mâles entiers en santé âgés de 17 semaines. L’étude a été menée aux États-Unis. Les animaux ont reçu 2 doses de 2 mL d’IMPROVEST pour injection (groupe traité) ou 2 doses de solution saline (groupe témoin) au même endroit à 28 jours d’intervalle. La surveillance quotidienne comprenait l’évaluation clinique ainsi que l’observation et la mesure des réactions au point d’injection. L’examen post-mortem des points d’injection a été effectué 2 jours après l’administration de la deuxième injection. Tous les signes cliniques relatifs à l’enflure observable au point d’injection s ont disparus en 24 heures, et la douleur à la palpation est disparue en 48 heures. Chez 10 % des animaux, on a noté une induration qui a persisté pendant une période pouvant atteindre 11 jours après la première injection. Les modifications macroscopiques aux points d’injection étaient un œdème sous-cutané avec une décoloration rougeâtre ou brunâtre. L’administration de 2 doses de 2 mL d’IMPROVEST pour injection à 28 jours d’intervalle au même endroit a causé des réactions au point d’injection transitoires après chaque administration et a entraîné une décoloration des tissus au point d’injection observable pendant environ 48 heures après la deuxième administration.

L’innocuité au point d’injection a aussi été évaluée lors de plusieurs études menées en Australie, en Europe et aux États-Unis chez des porcs mâles entiers ayant reçu IMPROVEST pour injection. Lors d’une étude sur l’irritation tissulaire au point d’injection au moyen d’une préparation d’IMPROVEST pour injection renfermant un agent de conservation différent de celui de la préparation homologuée, l’administration d’IMPROVEST pour injection à des porcs âgés de 8 semaines a entraîné fréquemment des enflures mesurant jusqu’à 4 sur 8 cm au point d’injection. Une résolution graduelle des réactions locales a eu lieu, mais chez 20 % à 30 % des animaux, celles-ci ont persisté par palpation plus de 42 jours. Lorsque IMPROVEST pour injection a été administré à des porcs plus âgés (de 14 à 23 semaines d’âge), des enflures au point d’injection de 2 à 5 cm de diamètre ont été fréquemment observées, et des réactions au point d’injection ont été fréquemment observées au moment de l’abattage quand la seconde injection a eu lieu seulement quatre semaines avant l’abattage. Durant une étude sur l’innocuité du surdosage au moyen d’une préparation d’IMPROVEST pour injection renfermant un agent de conservation différent de celui de la préparation homologuée, l’administration d’une double dose d’IMPROVEST pour injection (4 mL) à des porcelets âgés de 8 semaines a entraîné fréquemment des réactions palpables au point d’injection. Les réactions les plus importantes, d’une taille de 13 sur 7 cm, ont été observées 7 jours après l’administration. Deux semaines après l’administration, la taille maximale avait diminué jusqu’à 8 sur 4 cm, ce qui indiquait une résolution graduelle des réactions locales. La santé générale des animaux n’a pas été affectée.

##### Innocuité sur le terrain

Lors d’études d’efficacité déterminantes menées sur le terrain aux États-Unis, en Australie et en Europe, IMPROVEST pour injection n’a pas causé de signe clinique inhabituel et on n’a pas noté une fréquence ou une gravité inattendue des réactions au point d’injection. Les observations concernant l’innocuité sur le terrain réalisées pendant ces études corroboraient celles constatées durant les études d’innocuité pour l’animal cible (inflammation transitoire au point d’injection). Les effets indésirables, tels qu’ils ont été signalés, n’étaient pas attribuables uniquement à IMPROVEST pour injection.

#### EFFICACITÉ :

Une série d’études a prouvé la suppression temporaire de la fonction testiculaire, mise en évidence par une hausse significative de est aux d’anticorps anti-GnRH se produisant de 1 à 2 semaines après la deuxième administration d’IMPROVEST pour injection. La hausse du taux d’anticorps anti-GnRH entraîne une diminution marquée des taux d’hormones sexuelles gonadiques, de la taille des testicules et de l’expression des comportements mâles typiques (agressivité et comportements sexuels comme la monte), ainsi que la suppression de la spermatogenèse. L’inhibition complète de la fonction testiculaire persiste entre 3 et 10 semaines après l’administration de la deuxième dose. Les mâles entiers traités commencent ensuite à retrouver leur capacité reproductrice normale, mais l’intervalle avant le retour complet de la fonction testiculaire varie d’un porc à l’autre.

Une série d’études a prouvé la suppression temporaire de la fonction ovarienne, mise en évidence par une hausse significative de est aux d’anticorps anti-GnRH se produisant dans les 4 semaines suivant la deuxième administration d’IMPROVEST pour injection. La hausse du taux d’anticorps anti-GnRH entraîne une diminution marquée des taux d’hormones sexuelles gonadiques et du poids des ovaires. Durant les études, peu de cochettes traitées avaient des follicules visibles. L’inhibition complète de la fonction ovarienne persiste entre 4 et 10 semaines après l’administration de la deuxième dose. La suppression des signes physiques de l’œstrus (vulve rouge et enflée) a été observée chez des cochettes abattues à l’âge d’au moins 22 semaines et à un poids vif moyen d’au moins 125 kg. L’administration d’IMPROVEST pour injection aux cochettes a entraîné une augmentation de l’épaisseur de gras dorsal par rapport aux cochettes non traitées.

Les données sur l’acceptabilité de la viande des porcs mâles traités par IMPROVEST pour injection proviennent d’une série d’essais de dégustation par des consommateurs réputés sensibles au goût de la viande caractérisée par l’odeur de verrat. L’odeur de verrat a été évaluée d’après l’arôme et la saveur du porc, et non par analyse chimique. Trois études de goût ont été menées auprès de consommateurs américains pour démontrer la différence entre la viande provenant de porcs mâles entiers traités par IMPROVEST pour injection et celle provenant de porcs mâles entiers non traités. Ces études ne comportaient pas de comparaison avec la viande provenant de porcs mâles chirurgicalement castrés. Durant les trois études, 822 consommateurs sensibles ont évalué des échantillons de longe de porc cuite provenant de porcs mâles entiers non traités et traités par IMPROVEST pour injection. Les porcs ont été élevés jusqu’à l’atteinte du poids de mise en marché, et les porcs traités par IMPROVEST pour injection ont reçu le produit conformément au mode d’emploi et abattus de 3 à 10 semaines après l’administration de la deuxième dose. Dans les trois études, les consommateurs ont trouvé l’arôme et la saveur de la viande provenant des porcs traités par IMPROVEST pour injection plus acceptable que celle provenant des porcs mâles entiers non traités.

#### ENTREPOSAGE :

Entreposer entre 2 et 8 °C. Une fois le flacon ouvert, la solution peut être conservée au réfrigérateur pendant 28 jours. Conserver les flacons dans leur emballage original jusqu’à leur utilisation. Protéger de la lumière. Ne pas congeler.

#### PRÉSENTATION :

IMPROVEST pour injection est offert en flacons de 100 mL et de 250 mL.

<span></span>			
Zoetis <sup>MD</sup> et Improvest sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.			

Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC. H9H 4M7

**zoetis**

<b>zoetis</b> Artwork Center / Louvain-la-Neuve / BELGIUM				<b>LLN</b>
<b>GRAPHIST</b>	<b>Corinne STEVENS</b>	<b>PRODUCT NAME</b>	<b>IMPROVEST</b>	<b>COLOURS</b>
<b>CR NR</b>	<b>200001909</b>	<b>ITEM</b>	<b>LEAFLET</b> - Z63	<b>BLACK</b>
<b>DIR NR / V°</b>	<b>502503</b>	<b>NO-GTIN-NR</b>		
<b>COUNTRY (ES)</b>	<b>CA</b>	<b>NEW CODE</b>	<b>TECHNCLA MASTER / LAYOUT</b>	
<b>DATE(S) &amp; VERSION(S) NR</b>		<b>OLD CODE</b>	<b>SIZE (mm)</b>	<b>KLEPS</b>
<b>12/12/2016 - v1</b>		<b>40009499</b>	<b>160 X 450</b>	<b>40-2 / 45-2</b>
<b>01/02/2017 - v2</b>		<b>DESCRIPTION OF REQUEST:</b>		
		<b>New claim</b>		
<b>DATAMATRIX CHECK</b>	40015115	<b>FONT SIZE(S)</b>	8 pt	