

MVT Version: October 14th, 2022

0000 5009/
V01: 16 Mus

Gonavet™
DIN XXXXXXXX
Gonadorelin[6-D-Phe] Injection
Gonadoreline[6-D-Phe] pour injection
50 µg/mL
Sterile/Stérile Net: X
Veterinary Use Only /
Usage vétérinaire seulement

Warnings/Mises en garde :
Withdrawal Periods/Périodes de retrait:
Cattle/Bovins_ Meat/Viande: 0 days/jours
Milk/Lait: 0 days/jours

See package insert for complete warnings/
Voir la notice d'emballage pour les mises en garde complètes

Pr

For intramuscular use in dairy cattle/Pour usage intramusculaire chez les bovins laitiers.
Each mL contains 1 mg chlorocresol as preservative/ Chaque mL contient 1 mg de chlorocrésol comme agent de conservation.

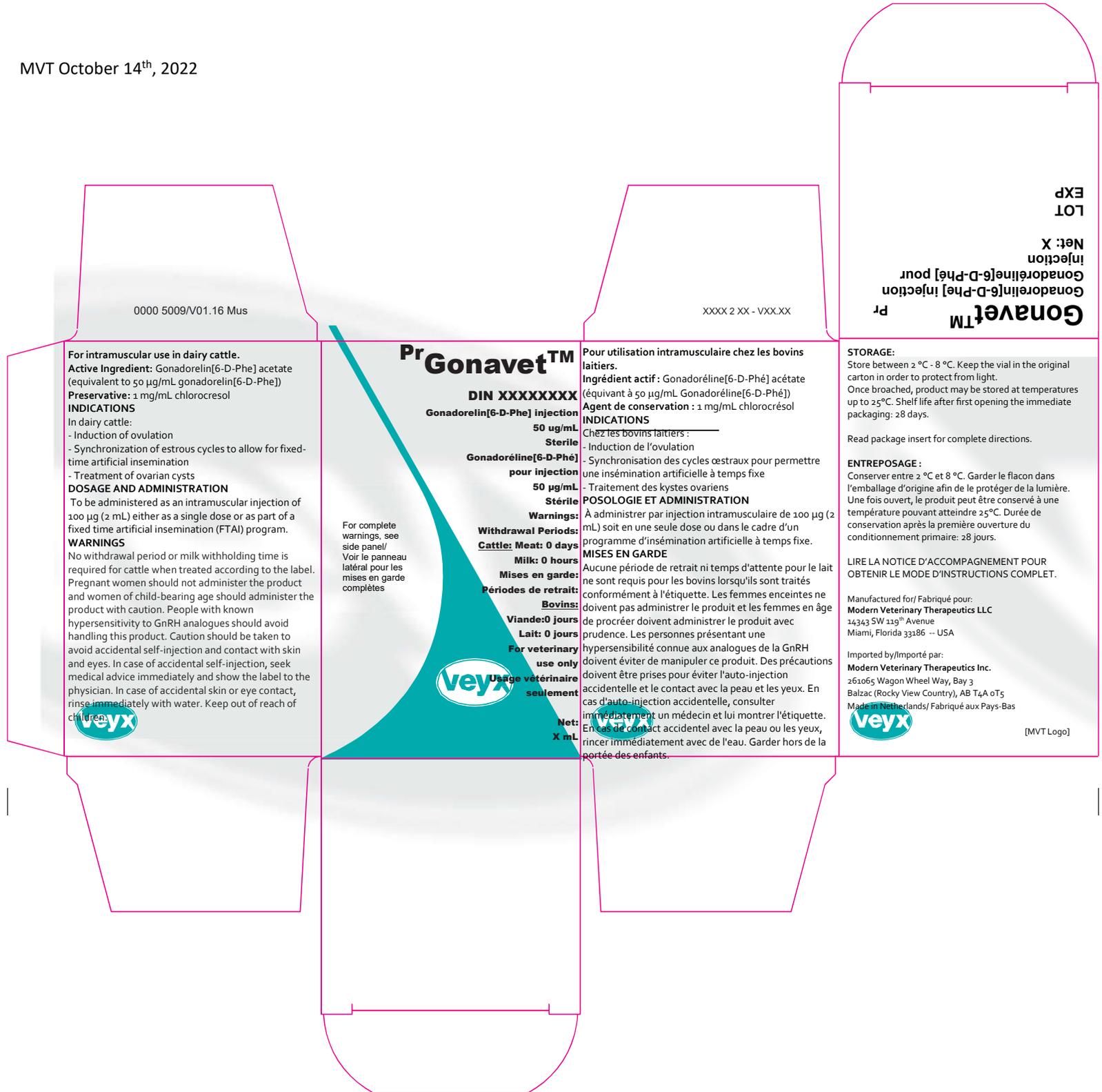
Storage/Entreposage: Store between 2°C - 8°C.
Protect from light. May be stored up to 25°C after opening.
Discard 28 days after opening/ Conserver entre 2 °C et 8 °C.
Protéger de la lumière. Peut être conservé jusqu'à 25°C après ouverture. Jeter 28 jours après la première ouverture.

Manufactured for / Fabriqué pour:
Modern Veterinary Therapeutics, LLC
Imported by / Importé par: **Modern Veterinary Therapeutics Inc. - Balzac, AB T4A 0T5**

Once broached, used by / Une fois percé, utiliser avant :

LOT:
EXP:

Veyx
Veyx Pharma GmbH
D-34639 Schwarzenborn



0000 5009/V01.16 Mus

XXXX 2 XX - VXX.XX

Gonavet™
 Gonadorelin[6-D-Phe] injection
 Net: X
 LOT
 EXP

For intramuscular use in dairy cattle.
Active Ingredient: Gonadorelin[6-D-Phe] acetate (equivalent to 50 µg/mL gonadorelin[6-D-Phe])
Preservative: 1 mg/mL chlorocresol

INDICATIONS
 In dairy cattle:
 - Induction of ovulation
 - Synchronization of estrous cycles to allow for fixed-time artificial insemination
 - Treatment of ovarian cysts

DOSAGE AND ADMINISTRATION
 To be administered as an intramuscular injection of 100 µg (2 mL) either as a single dose or as part of a fixed time artificial insemination (FTAI) program.

WARNINGS
 No withdrawal period or milk withholding time is required for cattle when treated according to the label. Pregnant women should not administer the product and women of child-bearing age should administer the product with caution. People with known hypersensitivity to GnRH analogues should avoid handling this product. Caution should be taken to avoid accidental self-injection and contact with skin and eyes. In case of accidental self-injection, seek medical advice immediately and show the label to the physician. In case of accidental skin or eye contact, rinse immediately with water. Keep out of reach of children.

For complete warnings, see side panel/ Voir le panneau latéral pour les mises en garde complètes

Pr Gonavet™

DIN XXXXXXXXX
Gonadorelin[6-D-Phe] injection
 50 ug/mL
 Sterile
Gonadoreline[6-D-Phé] pour injection
 50 µg/mL
 Stérile

Warnings:
Withdrawal Periods:
Cattle: Meat: 0 days
Milk: 0 hours
Mises en garde:
Périodes de retrait:
Bovins:
Viande: 0 jours
Lait: 0 jours

For veterinary use only
Usage vétérinaire seulement

Net: X mL

Pour utilisation intramusculaire chez les bovins laitiers.
Ingrédient actif: Gonadoreline[6-D-Phé] acétate (équivalent à 50 µg/mL Gonadoreline[6-D-Phé])
Agent de conservation : 1 mg/mL chlorocrésol

INDICATIONS
 Chez les bovins laitiers :
 - Induction de l'ovulation
 - Synchronisation des cycles oestriques pour permettre une insémination artificielle à temps fixe
 - Traitement des kystes ovariens

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
 À administrer par injection intramusculaire de 100 µg (2 mL) soit en une seule dose ou dans le cadre d'un programme d'insémination artificielle à temps fixe.

MISES EN GARDE
 Aucune période de retrait ni temps d'attente pour le lait ne sont requis pour les bovins lorsqu'ils sont traités conformément à l'étiquette. Les femmes enceintes ne doivent pas administrer le produit et les femmes en âge de procréer doivent administrer le produit avec prudence. Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux analogues de la GnRH doivent éviter de manipuler ce produit. Des précautions doivent être prises pour éviter l'auto-injection accidentelle et le contact avec la peau et les yeux. En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'étiquette. En cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau. Garder hors de la portée des enfants.

STORAGE:
 Store between 2 °C - 8 °C. Keep the vial in the original carton in order to protect from light. Once broached, product may be stored at temperatures up to 25°C. Shelf life after first opening the immediate packaging: 28 days.

Read package insert for complete directions.

ENTREPOSAGE :
 Conserver entre 2 °C et 8 °C. Garder le flacon dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. Une fois ouvert, le produit peut être conservé à une température pouvant atteindre 25°C. Durée de conservation après la première ouverture du conditionnement primaire: 28 jours.

LIRE LA NOTICE D'ACCOMPAGNEMENT POUR OBTENIR LE MODE D'INSTRUCTIONS COMPLET.

Manufactured for/ Fabriqué pour:
Modern Veterinary Therapeutics LLC
 14343 SW 119th Avenue
 Miami, Florida 33186 -- USA

Imported by/Importé par:
Modern Veterinary Therapeutics Inc.
 261065 Wagon Wheel Way, Bay 3
 Balzac (Rocky View Country), AB T4A 0T5
 Made in Netherlands/ Fabriqué aux Pays-Bas

[MVT Logo]

Pr Gonavet™

Gonadorelin[6-D-Phe] Injection

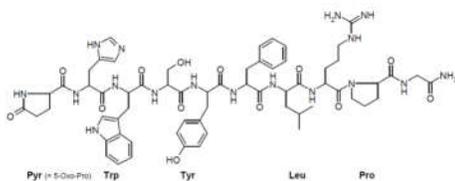
Sterile

VETERINARY USE ONLY

DIN XXXXXXXX

DESCRIPTION

Each mL of Gonavet contains gonadorelin[6-D-Phe] acetate (equivalent to 50 µg gonadorelin[6-D-Phe]) as the active ingredient and 1 mg of chlorocresol as the preservative. Gonadorelin[6-D-Phe] is a decapeptide composed of the amino acid sequence: 5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-phenylalanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-glycinamide acetate. Empirical formula is $C_{62}H_{81}N_{17}O_{13} \cdot x CH_3COOH$ ($x = 1$). Chemical structure:

**THERAPEUTIC CLASSIFICATION**

Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist

INDICATIONSIn dairy cattle:

- Induction of ovulation
- Synchronization of estrous cycles to allow for fixed-time artificial insemination
- Treatment of ovarian cysts

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular injection, preferably in the neck region. The product is intended for single administration except when used as part of a fixed-time artificial insemination protocol.

Dairy cattle (IM): 100 µg Gonadorelin[6-D-Phe] (2 mL)

WARNINGS

No withdrawal period or milk withholding time is required for cattle when treated according to the label. Pregnant women should not administer the product and women of child-bearing age should administer the product with caution. People with known hypersensitivity to GnRH analogues should avoid handling this product. Caution should be taken to avoid accidental self-injection and contact with skin and eyes. In case of accidental self-injection, seek medical advice immediately and show the label to the physician. In case of accidental skin or eye contact, rinse immediately with water. Keep out of reach of children.

CONTRAINDICATIONS

- Do not use in cows with a mature tertiary follicle ready to ovulate.
- Do not use during infectious diseases and other relevant health disorders.
- Do not use in case of known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

CAUTIONS

To maximize conception rates of cows to be treated with GnRH-PGF based synchronization protocols, the ovarian status should be determined and regular cyclic ovarian activity confirmed. Optimal results will be achieved in healthy normally cycling cows

CLINICAL PHARMACOLOGY*Pharmacodynamic properties*

Gonadorelin[6-D-Phe] is an agonist of the natural GnRH formed in the hypothalamus that is excreted in a pulsatile manner into the pituitary portal vein circulation and controls the synthesis of the follicle stimulating hormone (FSH) and luteinising hormone (LH) in the gonadotropic cells of the anterior pituitary gland, as well as, LH secretion. The pulse frequency and amplitude of the GnRH excretion are dependent on the stage of the estrous cycle. Along with FSH, LH stimulates the release of estrogen from maturing follicles in the ovaries and induces ovulation.

Gonadorelin[6-D-Phe] acetate has the same effect as endogenous GnRH: the LH peak in the spontaneous cycle is imitated and causes follicular maturation and ovulation or stimulates a new follicle maturation wave.

With high dosage, repeated or continuous application of an agonist, the gonadotropic cells in the pituitary become temporarily refractory.

Pharmacokinetic particulars

Following parenteral administration, GnRH and its analogues are absorbed rapidly and are distributed and eliminated from the organism following one-compartment-model kinetics. The plasma half-life is a few minutes (natural GnRH) up to 2 hours. The biological half-life of the natural, as well as the synthetic

agonists, is short. Break-down occurs by enzymes in the form of peptidases and the excretion is primarily renal. The degradation products have no hormonal activity.

Gonadorelin[6-D-Phe] is a linear decapeptide that can only be differentiated due to the difference in the amino acid at position 6 of GnRH: instead of glycine in natural GnRH, Gonadorelin[6-D-Phe] contains D-phenylalanine. This modification leads to a higher resistance against the catabolising enzymes.

EFFICACYSynchronization of estrus cycles

266 anestrous dairy cows of second lactation and over, with no signs of heat until 60 days post-partum were administered Gonavet 100 µg on day 60 post-partum, 500 µg PGF2α 7 days later, and Gonavet 100 µg 24-30 hours after prostaglandin administration. The first artificial insemination (AI#1) was carried out 16-24 hours after the second administration of Gonavet. All 266 animals demonstrated estrous. Sixty-one percent (163/266) became pregnant after AI#1, 18 of them were in heat again after 6-9 weeks.

Induction of ovulation

A series of four trials conducted in Germany assessed the effect of Gonavet on ovulation induction in dairy cattle. The first study included 297 cows from two farms. Enrolled cows had at least one unsuccessful insemination. At the time of spontaneous estrus and prior to insemination, cows were either treated with 100 µg Gonavet or were left untreated. Seventy-four (74) percent of treated cows had an ovulation vs. 56% in untreated. The proportion of animals with delayed ovulation ($F_4 > 24$ h. post AI) was reduced in the treated group (26% vs. 44%). A second trial was conducted on 253 cows treated with 100 µg Gonavet and 245 untreated animals from five farms. The difference in the ovulation rate between the treatment and the control group was statistically significant (83% with Gonavet vs. 75%). A third trial was conducted in 230 cows treated with 100 µg Gonavet and 213 untreated animals from five farms. There was a significant reduction of the proportion of animals with delayed ovulation following treatment with Gonavet in comparison to controls (52% vs. 57%). A fourth trial with 935 experimental and 911 untreated animals from 12 farms was conducted. The ovulation rate was increased by 10% in 11 out of 12 farms with Gonavet.

Ovarian cysts

A study was conducted to investigate the effect of the GnRH analogue (D-Phe6-GnRH) on Ovarian cysts in dairy cattle in doses of 50 µg or 100 µg compared to a control group. The D-Phe6-GnRH analogue confirmed its adequacy for the treatment of ovarian cysts in cattle after IM administration. The efficacy of the 100 µg dosage was confirmed. No adverse events were observed in either treatment group after IM application of the D-Phe6-GnRH analogue.

STORAGE

Store between 2 ° - 8 °C. Keep the vial in the original carton in order to protect from light. Once broached, product may be stored at temperatures up to 25°C. Shelf life after first opening the immediate packaging: 28 days.

PRESENTATION

Gonavet is available in 10 mL, 20 mL, and 50 mL multi-dose vials.

Manufactured for:

Modern Veterinary Therapeutics LLC

Miami, FL 33186 – USA

Tel. +1 888 590 9839

Fax +1 305 503 8585

info@modernveterinarytherapeutics.com

www.modernveterinarytherapeutics.com

Imported by:

Modern Veterinary Therapeutics Inc

261065 Wagon Wheel Way, Bay 3

Balzac (Rock View County), AB

T4A 0T5

Orders & Product information:

Call 1 888 590 9839

Made in the Netherlands.

Version: 14 Oct 2022



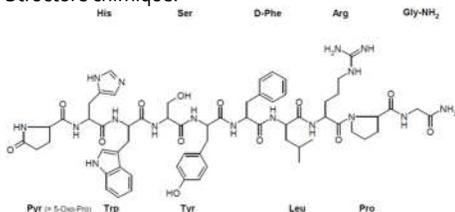
Pr Gonavet™

Gonadoreline[6-D-Phé] pour injection
Stérile
USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT
DIN XXXXXXXX

DESCRIPTION

Chaque mL de Gonavet contient gonadoreline[6-D-Phé] acétate (équivalent à 50 µg Gonadoreline[6-D-Phé]) comme ingrédient actif et 1 mg de chlorocrésol comme agent de conservation. La gonadoreline[6-D-Phé] est un décapeptide se composant de la séquence d'acides aminés suivante : acétate de 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-phénylalaninyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-glycinamide. La formule empirique est $C_{62}H_{83}N_{17}O_{13} \cdot x CH_3COOH$ ($x = 1$).

Structure chimique:



CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH)

INDICATIONS

Chez les bovins laitiers :

- Induction de l'ovulation
- Synchronisation des cycles œstraux pour permettre une insémination artificielle à temps fixe
- Traitement des kystes ovariens

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour une utilisation intramusculaire, de préférence dans la région du cou. Le produit est destiné à une seule administration, sauf lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un protocole d'insémination artificielle à temps fixe.

Bovins laitiers (par injection intramusculaire): 100 µg Gonadoreline[6-D-Phé] (2 mL)

MISES EN GARDE

Aucune période de retrait ni temps d'attente pour le lait ne sont requis pour les bovins lorsqu'ils sont traités conformément à l'étiquette. Les femelles enceintes ne doivent pas administrer le produit et les femelles en âge de procréer doivent administrer le produit avec prudence. Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux analogues de la GnRH doivent éviter de manipuler ce produit. Des précautions doivent être prises pour éviter l'auto-injection accidentelle et le contact avec la peau et les yeux. En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'étiquette. En cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau. Garder hors de la portée des enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Ne pas utiliser chez les vaches avec un follicule tertiaire mature prêt à ovuler.
- Ne pas utiliser pendant les maladies infectieuses et d'autres troubles de santé pertinents.
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

PRÉCAUTIONS

Pour maximiser les taux de conception des vaches à traiter avec des protocoles de synchronisation basés sur GnRH-PGF, le statut ovarien doit être déterminé et l'activité ovarienne cyclique régulière confirmée. Des résultats optimaux seront obtenus chez les vaches en bonne santé, normalement en cycle.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Propriétés pharmacodynamiques

Gonadoreline[6-D-Phé] est un agoniste de la GnRH naturelle formée dans l'hypothalamus qui est excrétée d'une manière pulsatile dans la circulation par la veine portique pituitaire et qui contrôle la synthèse de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) dans les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure ainsi que la sécrétion de LH. La fréquence d'impulsion et l'amplitude de l'excrétion de GnRH dépendent du stade du cycle œstral. Avec la FSH, la LH stimule la libération d'œstrogènes des follicules en cours de maturation dans les ovaires et induit l'ovulation.

L'acétate de gonadoreline[6-D-Phé] a le même effet que la GnRH endogène : le pic de LH dans le cycle spontané est imité et provoque la maturation folliculaire et l'ovulation ou stimule une nouvelle vague de maturation folliculaire.

Suite à l'application à dose élevée, répétée ou continue d'un agoniste, les cellules gonadotropes dans l'hypophyse deviennent temporairement réfractaires.

Détails pharmacocinétiques

Après l'administration parentérale, la GnRH et ses analogues sont absorbés rapidement et sont distribués et éliminés de l'organisme après une cinétique à un compartiment. La demi-vie plasmatique est de quelques minutes (GnRH naturel) jusqu'à 2 heures. La demi-vie biologique du naturel, ainsi que des agonistes synthétiques, est courte. La décomposition se produit par des enzymes sous forme de peptidases et l'excrétion est principalement rénale. Les produits de dégradation n'ont pas d'activité hormonale.

La gonadoreline [6-D-Phé] est un décapeptide linéaire qui ne peut être différencié que par la différence en acide aminé à la position 6 de la GnRH: au lieu de la glycine dans la GnRH naturelle, la gonadoreline [6-D-Phé] inclut la D-phénylalanine. Cette modification conduit à une résistance plus élevée contre les enzymes catabolisantes.

EFFICACITÉ

Synchronisation de l'œstrus

266 vaches laitières en seconde lactation et plus, en œstrus et sans signes de chaleur dans les 60 jours post-partum ont reçu 100 µg Gonavet au jour 60 post-partum, 500 µg PGF2α 7 jours plus tard, et 100 µg Gonavet 24-30 heures après l'administration de prostaglandine. Elles ont reçu une première insémination artificielle (IA#1) 16-24 heures après la seconde administration de Gonavet. Toutes les 266 vaches ont montré un cycle œstral. Soixante-et-un pourcent (163/266) étaient gestantes après IA#1, 18 d'entre elles étaient de nouveau en chaleur après 6-9 semaines.

Induction de l'ovulation

Une série de quatre études conduites en Allemagne a évalué l'effet de Gonavet sur l'induction de l'ovulation chez les vaches laitières. Une première étude a porté sur 297 vaches de deux fermes. Les vaches incluses avaient reçu au moins une insémination infructueuse. Au moment d'un œstrus spontané et avant l'insémination, les vaches ont été soit traitées avec 100 µg Gonavet, soit laissées sans traitement. Soixante-quatorze (74) pourcent des vaches traitées ont eu une ovulation contre 56% chez les non-traitées. La proportion d'animaux ayant une ovulation retardée ($F_4 > 24$ h. post IA) était réduite dans le groupe traité (26% contre 44%). Une deuxième étude a été menée sur 253 vaches traitées avec 100 µg Gonavet et 245 animaux non-traités provenant de cinq fermes. La différence du taux d'ovulation entre le groupe traité et le groupe témoin était statistiquement significative (83% avec Gonavet contre 75%). Une troisième étude a été conduite sur 230 vaches traitées avec 100 µg Gonavet et 213 animaux non-traités provenant de cinq fermes. On a constaté une réduction significative de la proportion d'animaux présentant un retard d'ovulation après le traitement par Gonavet, par rapport aux témoins (52% contre 57%). Une quatrième étude a été réalisée avec 935 animaux recevant Gonavet et 911 animaux non-traités provenant de 12 fermes. Le taux d'ovulation était supérieur de 10 % dans 11 des 12 fermes avec Gonavet.

Kystes ovariens

Une étude a été menée pour étudier l'effet de l'analogue de la GnRH (D-Phe6-GnRH) sur les kystes ovariens chez les bovins laitiers à des doses de 50 µg ou 100 µg par rapport à un groupe témoin. L'analogue de D-Phe6-GnRH a confirmé son adéquation pour le traitement des kystes ovariens chez les bovins à la dose de 100 µg après administration IM. L'efficacité de la dose de 100 µg a été confirmée. Aucun événement indésirable n'a été observé dans aucun des deux groupes de traitement après l'application IM de l'analogue de D-Phe6-GnRH.

ENTREPOSAGE

Conserver entre 2 ° et 8 °C. Garder le flacon dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. Une fois ouvert, le produit peut être conservé à une température pouvant atteindre 25°C. Durée de conservation après la première ouverture du conditionnement primaire: 28 jours.

PRÉSENTATION

Gonavet est disponible en flacons multidoses de 10 mL, 20 mL et 50 mL.

Fabriqué pour :

Modern Veterinary Therapeutics LLC
Miami, FL 33186 – USA
Tel. +1 888 590 9839
Fax +1 305 503 8585
info@modernveterinarytherapeutics.com
www.modernveterinarytherapeutics.com

Importé par :

Modern Veterinary Therapeutics Inc
261065 Wagon Wheel Way, Bay 3
Balzac (Rock View County), AB
T4A 0T5
Commande & information sur le produit: appeler 1 888 590 9839

Fabriqué aux Pays-Bas.

