

Micotil[®] (tilmicosin injection)

Dose and Administration

Elanco

Micotil[®]
Tilmicosin Injection

INDICATIONS: Micotil[®] is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni* and for the control of respiratory disease in cattle at high risk of developing BRD associated with *Mannheimia haemolytica*.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Inject subcutaneously only. In cattle, administer a single subcutaneous dose of 10 to 20 mg/kg of body weight (1 to 2 mL/30 kg or 1.5 to 3 mL per 100 lbs). Do not inject more than 10 mL per injection site.

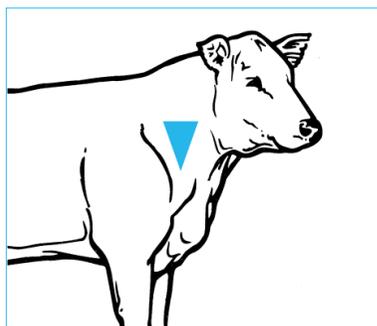
RESIDUE WARNING: Micotil has a withdrawal time of 42 days, regardless of dose.

Proper Micotil handling procedures

- Storage of Micotil in a secure location to prevent the risk of misuse is recommended
- Recommended storage includes a lockable cabinet or container or a secure storage room, depending on the amount of product in inventory
- Keep full or empty Micotil bottles, used syringes and needles out of the reach of children and the general public
- Read, understand and follow all label use directions
- For subcutaneous use. Do not use in automatically powered syringes
- Use a 1/2" to 5/8" 18- to 16-gauge needle
- Keep a protective cover on needles until ready to use
- Never carry loaded syringes in pocket or by hand; always carry in a tote
- Wash hands thoroughly with soap and water after handling

Proper Micotil administration procedures

- Properly restrain animal prior to administering Micotil
- With a single hand on the syringe, insert the needle subcutaneously, at a top-down angle, while avoiding penetration of underlying muscle
- Administer a single subcutaneous dose of 1.5 mL to 3 mL of Micotil per 100 lbs of body weight, in the area noted in the illustration
- Ensure proper disposal of needles, syringes and used bottles
- If syringe is broken or damaged in any way, discontinue use immediately
- Exercise caution and care when removing needle from syringe
- Access to Micotil should be limited to personnel trained in safe handling and use procedures



IMPORTANT SAFETY INFORMATION

See label for complete use information. Before using this product, it is important to read the entire product insert, including the boxed human warning.

- Caution: Federal (USA) law restricts this drug to use by or on the order of a licensed veterinarian
- Not for human use. Injection of this drug in humans has been associated with fatalities. Keep out of reach of children. Do not use in automatically powered syringes. Exercise extreme caution to avoid accidental self-injection. In case of human injection, consult a physician immediately and apply ice or cold pack to injection site while avoiding direct contact with the skin. Avoid contact with eyes.
- Always use proper drug handling procedures to avoid accidental self-injection. Consult your veterinarian on the safe handling and use of all injectable products prior to administration.
- For use in cattle or sheep only. Inject subcutaneously. Injection of this antibiotic has been shown to be fatal in swine and non-human primates, and may be fatal in horses and goats.
- Do not use in female dairy cattle 20 months of age or older. Use in lactating dairy cattle or sheep may cause milk residues.
- The following adverse reactions have been reported: in cattle: injection site swelling and inflammation, lameness, collapse, anaphylaxis/anaphylactoid reactions, decreased food and water consumption, and death.
- Micotil has a pre-slaughter withdrawal time of 42 days.

MICOTIL DOSAGE CHART

ANIMAL WEIGHT (LBS)	MICOTIL DOSAGE		
	1.5 ML/100 LB BODY WEIGHT	2.25 ML/100 LB BODY WEIGHT	3 ML/100 LB BODY WEIGHT
200	3.00	4.50	6.00
300	4.50	6.75	9.00
400	6.00	9.00	12.00
500	7.50	11.25	15.00
600	9.00	13.50	18.00
700	10.50	15.75	21.00
800	12.00	18.00	24.00
900	13.50	20.25	27.00
1,000	15.00	22.50	30.00

What to do in case of self-injection

SEEK IMMEDIATE MEDICAL ATTENTION AND:



REACH for and apply ice pack



REFERENCE product label and provide to emergency medical personnel



REMEMBER to call SafetyCall at 1-800-722-0987 or Elanco at 1-800-428-4441

AH0230 NADA 140-929, Approved by FDA

Micotil[®] 300 Injection^{*}

Tilmicosin Injection, USP

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

Description: Micotil[®] is a solution of the antibiotic tilmicosin. Each mL contains 300 mg of tilmicosin, USP as tilmicosin phosphate in 25% propylene glycol, phosphoric acid as needed to adjust pH and water for injection, Q.S. Tilmicosin, USP is produced semi-synthetically and is in the macrocyclic class of antibiotics.

Indications: Micotil is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni* and for the treatment of ovine respiratory disease (ORD) associated with *Mannheimia haemolytica*. Micotil is indicated for the control of respiratory disease in cattle at high risk of developing BRD associated with *Mannheimia haemolytica*.

Dosage and Administration: Inject Subcutaneously in Cattle and Sheep Only. In cattle, administer a single subcutaneous dose of 10 to 20 mg/kg of body weight (1 to 2 mL/30 kg or 1.5 to 3 mL per 100 lbs). In sheep greater than 15 kg, administer a single subcutaneous dose of 10 mg/kg of body weight (1 mL/30 kg or 1.5 mL per 100 lbs). Do not inject more than 10 mL per injection site.

If no improvement is noted within 48-hours, the diagnosis should be reevaluated.

For cattle and sheep, injection under the skin in the neck is suggested. If not accessible, inject under the skin behind the shoulders and over the ribs.

Note: Swelling at the subcutaneous site of injection may be observed.

Contraindications: Do not use in automatically powered syringes. Do not administer intravenously to cattle or sheep. Intravenous injection in cattle or sheep will be fatal. Do not use in lambs less than 15 kg body weight. Do not administer to animals other than cattle or sheep. Injection of this antibiotic has been shown to be fatal in swine and non-human primates, and it may be fatal in horses and goats.

Warnings:

Human Warnings: Not for human use. Injection of this drug in humans has been associated with fatalities. Keep out of reach of children. Do not use in automatically powered syringes. Exercise extreme caution to avoid accidental self-injection. In case of human injection, consult a physician immediately and apply ice or cold pack to injection site while avoiding direct contact with the skin. Emergency medical telephone numbers are 1-800-722-0987 or 1-800-428-4441. Avoid contact with eyes.

Note To The Physician: The cardiovascular system is the target of toxicity and should be monitored closely. Cardiovascular toxicity may be due to calcium channel blockade. In dogs, administration of intravenous calcium offset Micotil-induced tachycardia and negative inotropy (decreased contractility). Dobutamine partially offset the negative inotropic effects induced by Micotil in dogs. β -adrenergic antagonists, such as propranolol, exacerbated the negative inotropy of Micotil in dogs. Epinephrine potentiated lethality of Micotil in pigs. This antibiotic persists in tissues for several days.

Advertencias Para El Ser Humano: Este producto no es para uso humano. La inyección de este medicamento al ser humano se ha asociado con muertes. Mantenga fuera del alcance de los niños. No use en jeringas operadas automáticamente. Proceda con extrema cautela para evitar la autoinyección accidental. En caso de inyección a un ser humano, consulte a un médico inmediatamente y aplique hielo o una bolsa de hielo sobre el sitio de la inyección, evitando el contacto directo con la piel. Los números de teléfono para emergencias médicas son 1-800-722-0987 o 1-800-428-4441. Evite el contacto con los ojos.

Nota Para El Médico: El sistema cardiovascular es el blanco de la toxicidad y debe vigilarse estrechamente. La toxicidad cardiovascular puede deberse al bloqueo de los canales de calcio. En los perros, la administración intravenosa de calcio compensa la taquicardia y los efectos inotrópicos negativos (reducción de la contractilidad) inducidos por Micotil. La dobutamina compensa parcialmente los efectos inotrópicos negativos inducidos por Micotil en los perros. Los antagonistas β -adrenérgicos, como propranolol, exacerbaron elotropismo negativo de Micotil en los perros. La epinefrina potenció la letalidad de Micotil en cerdos. Este antibiótico persiste en los tejidos por varios días.

Residue Warnings: Animals intended for human consumption must not be slaughtered within 42 days of the last treatment. Not for use in lactating dairy cattle 20 months of age or older. Use of tilmicosin in this class or cattle may cause milk residues. Not for use in lactating ewes producing milk for human consumption.

For Subcutaneous Use in Cattle and Sheep Only. Do Not Use in Automatically Powered Syringes. Solo Para Uso Subcutáneo en Bovinos y Ovinos. No Administrar con Jeringas Accionadas Automáticamente.

Precautions: Read accompanying literature fully before use. Intramuscular injection will cause a local reaction which may result in trim loss of edible tissue at slaughter. The effects of tilmicosin on bovine and ovine reproductive performance, pregnancy and lactation have not been determined.

Adverse Reactions: The following adverse reactions have been reported post-approval: In cattle: injection site swelling and inflammation, lameness, collapse, anaphylaxis/anaphylactoid reactions, decreased food and water consumption, and death. In sheep: dyspnea and death.

For a complete listing of adverse reactions for tilmicosin phosphate reported to the CVM see <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/ProductSafetyInformation/cvm055394.htm>

Clinical Pharmacology: A single subcutaneous injection of Micotil at 10 mg/kg of body weight dose in cattle resulted in peak tilmicosin levels within one hour and detectable levels (0.07 μ g/mL) in serum beyond 3 days. However, lung concentrations of tilmicosin remained above the tilmicosin MIC 95% of 3.12 μ g/mL for *Mannheimia haemolytica* for at least 3 days following the single injection. Serum tilmicosin levels are a poor indicator of total body tilmicosin. The lung/serum tilmicosin ratio in favor of lung tissue appeared to equilibrate by 3 days post-injection at approximately 60. In a study with radioactive tilmicosin, 24% and 68% of the dose was recovered from urine and feces respectively over 21 days. After a single subcutaneous injection of Micotil at 10mg/kg of body weight, tilmicosin concentrations in excess of 4 μ g/mL were maintained in the alveolar macrophages and neutrophils of most cattle for at least 10 days. The clinical relevance of these findings has not been determined.

Microbiology: Tilmicosin has an in vitro antibacterial spectrum that is predominantly Gram-positive with activity against certain Gram-negative microorganisms. In vitro activity against several *Mycoplasma* species has also been observed.

Effectiveness: In a multi-location field study, 1508 calves with naturally occurring BRD were treated with Micotil. Responses to treatment were compared to saline-treated controls. A cure was defined as a calf with normal attitude and activity, normal respiration, and a rectal temperature of <104°F on Day 13. The cure rate was significantly higher (P<0.004) in Micotil-treated calves (63.1%) compared to saline-treated calves (29.2%). During the treatment phase of the study, there were 10 BRD-related deaths in the Micotil-treated calves compared to 47 in the saline-treated calves.

Animal Safety: A safety study was conducted in feeder calves receiving subcutaneous doses of 20, 30, 40, or 60 mg/kg of body weight, injected 3 times at 72-hour intervals. Death was not seen in any of the treatment groups. Injection site swelling and mild hemorrhage at the injection site were seen in animals in all dosage groups. Lesions were described as being generally more severe and occurred at higher frequency rates in the animals treated with higher doses of tilmicosin. Lameness associated with the injection site was noted in two of twenty-four animals (one animal in the 30 mg/kg body weight treatment group and one animal in the 60 mg/kg treatment group). No other drug related lesions were observed macroscopically or microscopically. Decreases in food and water consumption were noted in all treatment groups compared to the control group.

A separate safety study conducted in feeder calves, subcutaneous doses of 10, 30, or 50 mg/kg of body weight, injected 3 times at 72-hour intervals did not cause any deaths. Edema at the site of injection was noted. The only lesion observed at necropsy was minimal myocardial necrosis in some animals dosed at 50 mg/kg.

In an additional safety study, subcutaneous doses of 150 mg/kg body weight injected at 72-hour intervals resulted in death of two of the four treated animals. Edema was marked at the site of injection. Minimal myocardial necrosis was the only lesion observed at necropsy. Deaths of cattle have been observed with a single intravenous dose of 5 mg/kg of body weight.

In sheep, single subcutaneous injections of 10 mg/kg body weight did not cause any deaths and no adverse effects of tilmicosin were observed on blood pressure, heart rate, or respiratory rate.

Toxicology: The heart is the target of toxicity in laboratory and domestic animals given Micotil by oral or parenteral routes. The primary cardiac effects are increased heart rate (tachycardia) and decreased contractility (negative inotropy). Cardiovascular toxicity may be due to calcium channel blockade.

Upon subcutaneous injection, the acute median lethal dose of tilmicosin in mice is 97 mg/kg, and in rats is 185 mg/kg of body weight. Given orally, the median lethal dose is 800 mg/kg and 2250 mg/kg body weight in fasted and nonfasted rats, respectively. No compound-related lesions were found at necropsy.

In dogs, intravenous calcium offset Micotil-induced tachycardia and negative inotropy, restoring arterial pulse pressure. Dobutamine partially offset the negative inotropic effects induced by Micotil in dogs. β -adrenergic antagonists, such as propranolol, exacerbated the negative inotropy of Micotil in dogs.

In monkeys, a single intramuscular dose of 10 mg/kg body weight caused no signs of toxicity. A single dose of 20 mg/kg body weight caused vomiting and 30 mg/kg body weight caused the death of the only monkey tested.

In swine, intramuscular injection of 10 mg/kg body weight caused increased respiration, emesis, and a convulsion. 20 mg/kg body weight resulted in mortality in 3 of 4 pigs, and 30 mg/kg caused the death of all 4 pigs tested. Injection of 4.5 and 5.6 mg/kg body weight intravenously followed by epinephrine, 1 mL (1:1000) intravenously 2 to 6 times, resulted in death of all pigs injected. Pigs given 4.5 mg/kg and 5.6 mg/kg body weight intravenously with no epinephrine all survived. These results suggest intravenous epinephrine may be contraindicated.

Results of genetic toxicology studies were all negative. Results of teratology and reproduction studies in rats were negative. The no effect level in dogs after daily oral doses for up to one year is 4 mg/kg of body weight.

Storage Conditions: Store at or below 86°F (30°C). Protect from direct sunlight. Conserve a 86°F (30°C). Proteger de la luz solar directa.

How Supplied: Micotil is supplied in 100 mL and 250 mL multi-dose amber glass bottles. Manufactured for: Elanco Animal Health • A Division of Eli Lilly and Company • Indianapolis, IN 46285, USA Revised January 2010

*Micotil[®] is a trademark of Eli Lilly and Company.

Elanco

Micotil, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates.
© 2018 Elanco or its affiliates.
pghlth 10802-1 USBBUMIC00063(2)

Micotil® (inyección de tilmicosina)

Dosis y administración

INDICACIONES: Micotil® está indicado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina (bovine respiratory disease, BRD) asociada con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* y para el control de la enfermedad respiratoria en bovinos en alto riesgo de desarrollar BRD asociada con *Mannheimia haemolytica*.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Inyecte únicamente por vía subcutánea. En bovinos, administrar una única dosis subcutánea de 10 a 20 mg/kg de peso corporal (1 a 2 ml/30 kg o 1.5 a 3 ml cada 100 libras). No inyectar más de 10 ml en cada lugar de inyección.

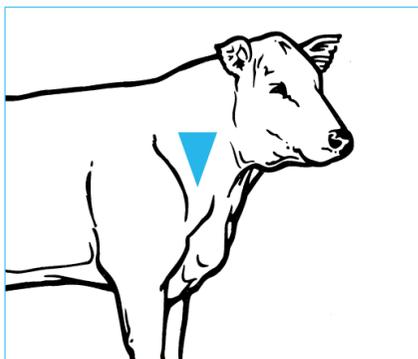
ADVERTENCIA ACERCA DE RESIDUOS: Micotil tiene un tiempo de retiro de 42 días, independientemente de la dosis.

Procedimientos de manipulación de Micotil adecuados

- Se recomienda almacenar Micotil en una ubicación segura para evitar el riesgo de uso incorrecto.
- El almacenamiento recomendado incluye un gabinete con llave o recipiente o en una sala de almacenamiento segura, según la cantidad del producto en inventario.
- Mantenga los frascos llenos o vacíos de Micotil, las jeringas usadas y las agujas alejadas del alcance de los niños y el público en general.
- Lea, comprenda y siga las indicaciones de uso en la etiqueta.
- Para uso subcutáneo. No utilizar en jeringas automáticas.
- Utilizar una aguja de un calibre de 18 a 16, de 1/2 a 5/8 pulgadas.
- Mantenga la cubierta protectora en las agujas hasta que estén listas para usar.
- Nunca porte agujas cargadas en el bolsillo o en su mano; siempre llévelas en un contenedor.
- Lave sus manos minuciosamente con agua y jabón después de manipular el producto.

Procedimientos de administración de Micotil adecuados

- Contenga al animal correctamente antes de administrar Micotil.
- Con una sola mano en la jeringa, inserte la aguja subcutáneamente, en un ángulo descendente, mientras evita la penetración del músculo subyacente.
- Administre una sola dosis subcutánea de 1.5 a 3 ml de Micotil por cada 100 lb de peso corporal, en el área mostrada en la ilustración.
- Verifique la disposición adecuada de las agujas, jeringas y frascos usados.
- Si una jeringa se rompe o daña de alguna forma, interrumpa el uso inmediatamente.
- Tenga cuidado cuando retire la aguja de la jeringa.
- El acceso a Micotil debería limitarse a personal capacitado en procedimientos de manipulación y uso.



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Consulte la etiqueta para ver la información de uso completa. Antes de utilizar este producto, es importante leer el prospecto del producto completo, incluida la advertencia para humanos enmarcada.

- Precaución: Las leyes federales (EE. UU.) establecen que el uso de este fármaco se restrinja a veterinarios con licencia o bajo indicación de estos.
- Este producto no debe utilizarse en seres humanos. La inyección de este fármaco en humanos se ha asociado a decesos. Mantenga fuera del alcance de los niños. No utilizar en jeringas automáticas. Tenga extrema precaución para evitar la autoinyección. En caso de inyección en la inyección, mientras evita el contacto directo con la piel. Evitar el contacto con ojos.
- Siempre utilice los procedimientos de manipulación de fármacos adecuados para evitar la autoinyección accidental. Consulte con su veterinario acerca de la manipulación y uso seguros de todos los productos inyectables antes de la administración.
- Para uso en bovinos u ovinos, únicamente. Inyecte por vía subcutánea. La inyección de este antibiótico ha demostrado ser mortal en cerdos y primates no humanos, y podría ser fatal en caballos y cabras.
- No utilice en ganado bovino lechero hembra de 20 meses de edad o más. El uso en ganado lechero bovino u ovino puede producir residuos en la leche.
- Las siguientes reacciones adversas se han reportado: en bovinos: hinchazón e inflamación en el lugar de la inyección, cojera, colapso, anafilaxia/reacciones anafilactoides, disminución del consumo de alimentos y agua, y muerte.
- Micotil tiene un tiempo de retiro previo al sacrificio de 42 días.

Elanco

Micotil, Elanco y el logotipo de barra diagonal son marcas registradas de Elanco o sus filiales. © 2018 Elanco o sus filiales. pghlth 10802-1 USBBUMIC00063(2)

Elanco

Micotil®
Tilmicosin Injection

TABLA DE DOSIS DE MICOTIL

PESO DEL ANIMAL (LB)	DOSIS DE MICOTIL		
	1.5 ML/100 LB DE PESO CORPORAL	2.25 ML/100 LB DE PESO CORPORAL	3 ML/100 LB DE PESO CORPORAL
200	3.00	4.50	6.00
300	4.50	6.75	9.00
400	6.00	9.00	12.00
500	7.50	11.25	15.00
600	9.00	13.50	18.00
700	10.50	15.75	21.00
800	12.00	18.00	24.00
900	13.50	20.25	27.00
1,000	15.00	22.50	30.00

Qué hacer en caso de autoinyección

BUSQUE ASISTENCIA MÉDICA INMEDIATAMENTE Y:



BUSQUE y aplíquese hielo.



CONSULTE la etiqueta del producto y bríndela al personal médico de emergencia.



RECUERDE llamar a SafetyCall al 1-800-722-0987 o a Elanco al 1-800-428-4441.

AH0230

NADA 140-929, aprobado por la FDA

Micotil® 300 inyectable*

Tilmicosina Inyectable, USP

Precaución: Las leyes federales (EUA) establecen que el uso de este fármaco se restrinja a veterinarios con licencia o bajo indicación de los mismos.

Descripción: Micotil® es una solución que contiene el antibiótico tilmicosina. Cada ml contiene 300 mg de tilmicosina, USP como fosfato de tilmicosina en propilenglicol al 25%, ácido fosfórico según sea necesario para ajustar el pH y agua para inyección, q.s. La tilmicosina, USP, se produce químicamente y pertenece a la clase de antibióticos macrólidos.

Indicaciones: Micotil está indicado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina (bovine respiratory disease, BRD) asociada con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* y para el tratamiento de la enfermedad respiratoria ovina (ovine respiratory disease, ORD) asociada con *Mannheimia haemolytica*. Micotil está indicado para el control de la enfermedad respiratoria en bovinos con alto riesgo de desarrollar BRD asociada con *Mannheimia haemolytica*.

Posología y administración: Inyectar por vía subcutánea solamente a bovinos y ovinos. En bovinos, administrar una única dosis subcutánea de 10 a 20 mg/kg de peso corporal (1 a 2 ml/30 kg o 1.5 a 3 ml cada 100 libras). En ovinos que pesen más de 15 kg, administrar una única dosis subcutánea de 10 mg/kg de peso corporal (1 ml/30 kg o 1.5 ml cada 100 libras). No inyectar más de 10 ml en cada lugar de inyección.

Si no se notan mejoras en 48 horas, debería reevaluarse el diagnóstico. Para bovinos y ovinos se sugiere inyectar debajo de la piel del cuello. Si no se puede acceder a este lugar, inyectar debajo de la piel atrás de la espaldilla y por encima del costillar.

Nota: Es posible que se observe hinchazón en el lugar donde se aplica la inyección subcutánea.

Contraindicaciones: No utilizar en jeringas automáticas. No administrar por vía intravenosa a bovinos ni ovinos. La inyección intravenosa a bovinos u ovinos es mortal. No utilizar en cordones de menos de 15 kg de peso corporal. No administrar a animales que no sean bovinos u ovinos. La inyección de este antibiótico ha demostrado ser mortal en cerdos y primates no humanos, y podría ser fatal en caballos y cabras.

Advertencias:

Human Warnings: Not for human use. Injection of this drug in humans has been associated with fatalities. Keep out of reach of children. Do not use in automatically powered syringes. Exercise extreme caution to avoid accidental self-injection. In case of human injection, consult a physician immediately and apply ice or cold pack to injection site while avoiding direct contact with the skin. Emergency medical telephone numbers are 1-800-722-0987 or 1-800-428-4441. Avoid contact with eyes.

Note To The Physician: The cardiovascular system is the target of toxicity and should be monitored closely. Cardiovascular toxicity may be due to calcium channel blockade. In dogs, administration of intravenous calcium offset Micotil-induced tachycardia and negative inotropy (decreased contractility). Dobutamine partially offset the negative inotropic effects induced by Micotil in dogs. β-adrenergic antagonists, such as propranolol, exacerbated the negative inotropy of Micotil in dogs. Epinephrine potentiated lethality of Micotil in pigs. This antibiotic persists in tissues for several days.

Advertencias Para El Ser Humano: Este producto no es para uso humano. La inyección de este medicamento al ser humano se ha asociado con muertes. Manténgalo fuera del alcance de los niños. No use en jeringas operadas automáticamente. Proceda con extrema cautela para evitar la autoinyección accidental. En caso de inyección a un ser humano, consulte a un médico inmediatamente y aplique hielo o una bolsa de hielo sobre el sitio de la inyección, evitando el contacto directo con la piel. Los números de teléfono para emergencias médicas son 1-800-722-0987 o 1-800-428-4441. Evite el contacto con los ojos.

Nota Para El Médico: El sistema cardiovascular es el blanco de la toxicidad y debe vigilarse estrechamente. La toxicidad cardiovascular puede deberse al bloqueo de los canales de calcio. En los perros, la administración intravenosa de calcio compensó la taquicardia y los efectos inotrópicos negativos (reducción de la contractilidad) inducidos por Micotil. La dobutamina compensó parcialmente los efectos inotrópicos negativos inducidos por Micotil en perros. Los antagonistas β-adrenérgicos, como propranolol, exacerbaron el inotropismo negativo de Micotil en los perros. La epinefrina potenció la letalidad de Micotil en cerdos. Este antibiótico persiste en los tejidos por varios días.

Advertencias acerca de residuos: Los animales para consumo humano no deberán ser sacrificados durante los 42 días posteriores al último tratamiento. No utilizar durante la lactación en bovinos lecheros de 20 meses de edad o más. El uso de tilmicosina en esta clase de bovinos podría provocar la presencia de residuos en la leche. No utilizar durante la lactación en ovejas que produzcan leche para consumo humano.

Solo Para Uso Subcutáneo en Bovinos y Ovinos. No Administrar con Jeringas Accionadas Automáticamente. Precauciones: Leer por completo el material escrito adjunto antes de usar. La inyección intramuscular provoca una reacción local que podría causar la pérdida de recortes de tejido comestible en la fauna. No se han determinado los efectos de la tilmicosina en el rendimiento reproductivo, la preñez ni la lactación de bovinos y ovinos.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas se han informado después de la aprobación: En bovinos: hinchazón e inflamación en el lugar de la inyección, cojera, colapso, anafilaxia/reacciones anafilactoides, disminución del consumo de alimentos y agua, y muerte. En ovinos: disnea y muerte.

Para obtener un listado completo de las reacciones adversas del fosfato de tilmicosina informadas al CVM, consulte <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/Products/SafetyInformation/ucm055384.htm>

Farmacología clínica: Una única inyección subcutánea de Micotil a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal en bovinos produjo niveles máximos de tilmicosina en una hora y niveles detectables (0.07 µg/ml) en el suero durante más de 3 días. No obstante, las concentraciones pulmonares de tilmicosina permanecieron por encima del 95% de la MIC de la tilmicosina de 3.12 µg/ml para *Mannheimia haemolytica* durante al menos 3 días después de la inyección única. Los niveles séricos de tilmicosina son un mal indicador de la tilmicosina total en el cuerpo. La relación de tilmicosina en pulmón/suero en favor del tejido pulmonar pareció equilibrarse 3 días después de la inyección en aproximadamente 60. En un estudio con tilmicosina radiactiva, se recuperó el 24% y 68% de la dosis en la orina y las heces, respectivamente, a los 21 días. Después de una inyección subcutánea única de Micotil de 10 mg/kg de peso corporal, se mantuvieron concentraciones de tilmicosina que excedían 4 µg/ml en los macrófagos y neutrófilos alveolares de la mayoría de los bovinos durante al menos 10 días. No se ha determinado la relevancia clínica de estos hallazgos.

Microbiología: La tilmicosina posee un espectro antibacteriano in vitro que incluye predominantemente a gramococos, con actividad contra ciertos microorganismos gramnegativos. También se ha observado actividad in vitro contra varias especies de Mycoplasma.

Efectividad: En un estudio de campo en múltiples lugares, se trató con Micotil a 1508 terneros con BRD de presentación natural. Las respuestas al tratamiento se compararon con controles tratados con solución salina. La cura se definió como un ternero con actitud y actividad normales, respiración normal y temperatura rectal <104 °F al día 13. La tasa de curación fue significativamente más alta (P<0.001) en los terneros tratados con Micotil (83.1%) en comparación con los terneros tratados con solución salina (29.2%). Durante la fase de tratamiento del estudio, hubo 10 muertes relacionadas con la BRD en los terneros tratados con Micotil en comparación con 47 en los tratados con solución salina.

Seguridad en animales: Se realizó un estudio de seguridad en terneros de engorde que recibieron dosis subcutáneas de 20, 30, 40 o 60 mg/kg de peso corporal inyectadas 3 veces con intervalos de 72 horas. No se observaron muertes en ninguno de los grupos de tratamiento. Se observaron hinchazón y hemorragia leve en el lugar de la inyección en animales de todos los grupos de dosificación. En los animales tratados con dosis más altas de tilmicosina, las lesiones en general se describieron como más graves y ocurrieron con tasas de frecuencia más altas. La cojera asociada con el lugar de la inyección se notó en dos de 24 animales (un animal en el grupo de tratamiento con 30 mg/kg de peso corporal y un animal en el grupo de tratamiento con 60 mg/kg). No se observaron otras lesiones relacionadas con el fármaco a nivel macroscópico ni microscópico. Las disminuciones del consumo de alimentos y agua se notaron en todos los grupos de tratamiento en comparación con el grupo de control.

En otro estudio de seguridad en terneros de engorde, dosis subcutáneas de 10, 30 o 50 mg/kg de peso corporal, inyectadas 3 veces con intervalos de 72 horas, no provocaron muertes. Se notó edema en el lugar de la inyección. La única lesión observada en la necropsia fue una necrosis miocárdica mínima en algunos animales que recibieron la dosis de 50 mg/kg.

En un estudio de seguridad adicional, dosis subcutáneas de 150 mg/kg de peso corporal inyectadas con intervalos de 72 horas produjeron la muerte de dos de los cuatro animales tratados. Hubo marcado edema en el lugar de la inyección. La necrosis miocárdica mínima fue la única lesión observada en la necropsia. Se han observado muertes de bovinos con una única dosis intravenosa de 5 mg/kg de peso corporal.

En ovinos, inyecciones subcutáneas únicas de 10 mg/kg de peso corporal no provocaron muertes y no se observaron efectos adversos de la tilmicosina en la presión arterial, la frecuencia cardíaca ni la frecuencia respiratoria.

Toxicología: El corazón es el blanco de toxicidad en animales domésticos y de laboratorio a los que se administró Micotil por vía oral o parenteral. Los efectos cardíacos primarios son aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) y disminución de la contractilidad (inotropismo negativo). La toxicidad cardiovascular quizás se deba al bloqueo de los canales de calcio.

Con la inyección subcutánea, la mediana de dosis letal aguda de tilmicosina en ratones es de 97 mg/kg, y en ratas es de 185 mg/kg de peso corporal. Administrada por vía oral, la mediana de dosis letal es de 800 mg/kg y 2250 mg/kg de peso corporal en ratas en ayunas y sin ayuno, respectivamente. En la necropsia no se hallaron lesiones relacionadas con el consumo de calcio.

En perros, el calcio intravenoso contrarrestó la taquicardia y el inotropismo negativo inducidos por Micotil, restaurando la presión arterial diferencial. La dobutamina contrarrestó parcialmente los efectos inotrópicos negativos inducidos por Micotil en perros. Los antagonistas β-adrenérgicos, como el propranolol, exacerbaron el inotropismo negativo de Micotil en perros. En monos, una dosis intramuscular única de 10 mg/kg de peso corporal no causó signos de toxicidad. Una dosis única de 20 mg/kg de peso corporal causó vómitos, y 30 mg/kg de peso corporal causaron la muerte del único mono analizado. En cerdos, inyecciones intramusculares de 10 mg/kg de peso corporal causó aumento de la respiración, emesis y una convulsión; 20 mg/kg de peso corporal resultaron en la muerte de 3 de 4 cerdos; y 30 mg/kg produjeron la muerte de todos los 4 cerdos analizados. Las inyecciones de 4.5 y 5.6 mg/kg de peso corporal segundas de epinefrina, 1 ml (1:1000) por vía intravenosa de 2 a 6 veces, produjeron la muerte de todos los cerdos que recibieron las inyecciones. Todos los cerdos que recibieron 4.5 mg/kg y 5.6 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa sin epinefrina sobrevivieron. Estos resultados sugieren que la epinefrina podría estar contraindicada.

Todos los resultados de los estudios de toxicología genérica fueron negativos. Los resultados de los estudios de teratología y reproducción en ratas fueron negativos. El nivel sin efecto en ratas tras dosis orales diarias durante un máximo de un mes por vía oral o parenteral. Los efectos cardíacos primarios son aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) y disminución de la contractilidad (inotropismo negativo). Conservar a 86 °F (30 °C). Proteger de la luz solar directa.

Forma de suministro: Micotil se suministra en frascos de vidrio color ámbar de 100 ml y 250 ml para múltiples dosis. Fabricado por Elanco Animal Health • Una División de Eli Lilly and Company • Indianapolis, IN 46285, EUA Modificado en enero de 2011

*Micotil® es una marca comercial de Eli Lilly and Company.