

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DAS ESPÉCIES ANIMAIS E DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS INTERESSADOS

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome comercial do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Frequência	Dose recomendada Via de administração
Áustria	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Alemanha	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino (bezerros e novilhos)	Dose única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo; administração por via subcutânea
Bélgica	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Bruxelas Bélgica	Micotil	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino, ovelhas	Dose única	10 mg/kg de peso vivo; administração por via subcutânea
República Checa	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Viena Áustria	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Solução injectável	Bovino (vitelos) Não se destina a ser utilizado em vacas produtoras de leite para consumo humano	Dose única	1 ml por 30 kg de peso vivo (ou seja, 10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo); administração por via subcutânea
França	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris França	Micotil 300	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Dose única	10 mg/kg de peso vivo; administração por via subcutânea
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Alemanha	Micotil 300	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino (não se destina a ser usado em vacas a amamentar)	Dose única	10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo, correspondendo a 1 ml de Micotil 300 por 30 kg de peso vivo; administração por via subcutânea
Grécia	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Atenas Grécia	Micotil 300	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino, ovelhas	Dose única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo; administração por via subcutânea
Hungria	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Viena Áustria	Micotil 300 Injecção A.U.V.	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino (bezerros)	Dose única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo; administração por via subcutânea

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome comercial do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Frequência	Dose recomendada Via de administração
Irlanda	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Micotil Injectável	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino e ovelhas	Dose única	Todas as indicações na ovelha e pneumonia no gado bovino: 1 ml Micotil por 30 kg de peso vivo (equivalente a 10 mg tilmicosina por kg de peso vivo). Necrobacilose interdigital no gado bovino: 0,5 – 1 ml de Micotil por 30 kg de peso vivo (equivalente a 5-10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo); administração por via subcutânea
Itália	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Florença Itália	Micotil 300	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino, ovelhas e coelhos	Dose única	10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo (1 ml por 30 kg de peso vivo); administração por via subcutânea
Países Baixos	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Países Baixos	Micotil 300	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino e bezerros até aos 2 anos de idade; Ovelhas não lactantes	Dose única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo; administração por via subcutânea
Polónia	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Varsóvia Polónia	Micotil 300	300 mg/ml	Solução injectável	Bovinos	Dose única	1 ml/30 kg de peso vivo; administração por via subcutânea
Portugal	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Micotil	300 mg/ml	Solução injectável	Bezerros	Dose única	10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo (1 ml por 30 kg de peso vivo); administração por via subcutânea
Eslováquia	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Eslováquia	Micotil	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino jovem	Dose única	10 mg tilmicosina / kg de peso vivo equivalente a 1 ml por 30 kg de peso vivo, durante 3-4 dias; administração por via subcutânea

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome comercial do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Frequência	Dose recomendada Via de administração
Eslovénia	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Eslovénia	Micotil 300	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino	Dose única	1 ml de Micotil 300 por 30 kg de peso vivo (10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo); administração por via subcutânea
Espanha	Lilly S.A. Elanco Valquímica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Espanha	Micotil 300	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino	Dose única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo; administração por via subcutânea
Reino Unido	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Micotil	300 mg/ml	Solução injectável	Gado bovino Ovelhas (com mais de 15 kg)	Dose única	Ovelhas: 10 mg/kg de peso vivo. Gado bovino: Pneumonia: 10 mg/kg de peso vivo. Necrobacilose interdigital: 5 mg/kg de peso vivo; administração por via subcutânea

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MICOTIL (consultar o Anexo I)

Introdução

A tilmicosina é um antibiótico da classe dos macrólidos, sintetizado a partir da tilosina, possuindo um espectro antibacteriano semelhante à tilosina e uma actividade mais eficaz contra *Pasteurella multocida* e *Pasteurella haemolytica*.

A tilmicosina pode causar morte no homem em caso de injeção de doses elevadas da substância.

Foram expressas preocupações sobre as actuais advertências de segurança e condições de utilização do produto, nomeadamente se seriam adequadas para evitar a auto-injeção por parte dos utilizadores e as consequências potencialmente graves daí decorrentes, bem como relativamente à necessidade de fornecer informações adequadas sobre a intervenção médica em caso de auto-injeção acidental ou intencional do produto (suicídio).

Foram registados dois casos mortais nos Estados Unidos após injeção acidental de Micotil, mas nunca foi notificado na Europa qualquer caso mortal acidental no homem desde a introdução de Micotil. Foram todavia notificadas reacções adversas graves após a sua injeção acidental. Em alguns destes casos foi necessária hospitalização.

Avaliação global de riscos

A análise de risco/benefício para o Micotil é bastante complexa, e as várias propostas de gestão do risco devem ser cuidadosamente consideradas.

Benefícios

Micotil é um tratamento de injeção única e baixo volume, pelo que apresenta benefícios em termos de facilidade de utilização, bem-estar animal e conformidade com o regime posológico. O facto de o medicamento ser administrado por via subcutânea também se pode considerar como benéfico do ponto de vista da qualidade dos alimentos (músculo), quando comparado com algumas das denominadas formulações de acção prolongada, como as tetraciclinas. Os benefícios do tratamento com Micotil incluem o facto de o animal ser tratado com um antibacteriano eficaz. Em particular, é referido que os níveis terapêuticos do antibacteriano tilmicosina ocorrem no pulmão no prazo de uma hora depois da administração de Micotil no animal. O medicamento tem um historial de utilização relativamente longo, tendo sido colocadas poucas questões relativas à sua eficácia no terreno. Todavia, não foram disponibilizados dados baseados em provas que demonstrem os benefícios de Micotil em relação aos outros antibacterianos autorizados.

Tilmicosina é uma substância antimicrobiana que não é usada em medicina humana, pelo que a resistência das bactérias humanas a tilmicosina é muito baixa (fonte: DANMAP). Em particular, tilmicosina não tem qualquer actividade contra *Salmonella spp.* ou *E. coli*, duas bactérias que são frequentemente a causa de doenças humanas transmitidas pelos alimentos. Prevê-se que a probabilidade de desenvolvimento de resistência nestes agentes patogénicos através da exposição a tilmicosina quando usada para o tratamento dos animais seja insignificante.

Riscos

Quando administrada por injeção, tilmicosina foi fatal em várias espécies, incluindo primatas (no macaco, 30 mg/kg de peso vivo revelou-se fatal), principalmente devido aos seus efeitos cardiotoxicos. Também se observaram efeitos cardiotoxicos deste tipo no homem (principalmente após injeção intencional, mas também em 2 casos conhecidos fora da UE, após injeção acidental de Micotil). O risco de sinais graves de toxicidade e morte no homem parece estar relacionado com concentrações plasmáticas próximas de 5 µg/ml, enquanto que concentrações plasmáticas de 1 a 2 µg/ml não provocaram casos fatais. A evidência proveniente do estudo de 13 ocorrências de injeção intramuscular intencional sugere que 60% das pessoas que receberam 10 a 12 ml de Micotil faleceram.

Com base num peso corporal humano padrão de 60 kg, essa dose seria equivalente a 50 a 60 mg/kg de peso corporal. As taxas de sobrevivência apresentam uma melhoria significativa com uma intervenção

médica correcta. Não é contudo possível, com base nas provas disponíveis, calcular uma dose que não provoque efeitos adversos no homem. Foi referido que doses de 2 a 3 ml induzem efeitos adversos.

As injeções acidentais podem evidentemente ocorrer, mas o volume injectado é normalmente reduzido, raramente ultrapassando 1-2 ml, pelo que a ocorrência de casos mortais é improvável. Não obstante, é necessário adoptar algumas medidas para reduzir os riscos de auto-injecção acidental.

Foram fornecidos dados suplementares relacionados com 4 estudos sobre os efeitos prováveis da tilmicosina na função cardíaca e sobre possíveis medidas paliativas. Num dos estudos, foram usados miócitos isolados de aurícula humana para estudar o perfil de bloqueio dos canais de cálcio de tipo L. O uso de tilmicosina reduziu, em função da dose, a amplitude da ICa com um valor de IC₅₀ de 26,75 µM. O bloqueio desta corrente cardíaca é um possível mecanismo para os efeitos inotrópicos negativos observados após a administração da substância a cães em estado consciente. Foram realizados estudos posteriores para determinar se a administração de cloreto de cálcio por via intravenosa reduz ou diminui este efeito tóxico da tilmicosina para o sistema cardiovascular. Em cães (raça beagle), o tratamento com CaCl₂ demonstrou um efeito inotrópico positivo na função ventricular esquerda após a administração de tilmicosina.

O representante dos titulares das autorizações de introdução no mercado referiu ainda um caso notificado de injeção acidental no homem, em que foi utilizado CaCl₂ no âmbito do tratamento de emergência aplicado ao doente.

Embora a função desempenhada pela perfusão de CaCl₂ após exposição humana a tilmicosina seja inconclusiva devido à insuficiência dos dados disponíveis, é sugerido que a perfusão de CaCl₂ pode ajudar a inverter as alterações induzidas na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco humano.

Um risco relacionado consiste no facto de algumas substâncias, em particular a adrenalina (epinefrina), usada no tratamento de emergência padrão em medicina humana, poder exacerbar os efeitos de tilmicosina. Outros fármacos (como, por exemplo, a dobutamina), contrariaram parcialmente os efeitos cardíacos da tilmicosina em experiências efectuadas no animal (suínos e cães).

Os resultados de outro estudo envolvendo a administração de epinefrina como tratamento para combater a toxicidade intravenosa de tilmicosina em suínos sugere fortemente que a administração intravenosa de epinefrina pode ser contra-indicada, devido à taxa de mortalidade registada no grupo submetido ao tratamento.

Avaliação da exposição

Antes de tentar uma avaliação quantitativa do risco de ocorrência de reacções adversas no homem com Micotil, importa salientar que qualquer cálculo de incidência de reacções em farmacovigilância veterinária apenas deve ser encarado como uma estimativa grosseira, que é influenciada por inúmeras variáveis, como as incertezas relativas às doses reais utilizadas para calcular o número de tratamentos em animais e a subnotificação das ocorrências efectivas de reacções adversas.

Tendo em conta esse facto, com base nos dados fornecidos pelo representante dos titulares das autorizações de introdução no mercado relativos às vendas mundiais de Micotil desde 1999 e nos 2 casos de injeções mortais acidentais no homem notificados até à data nos E.U.A., é possível calcular que o risco de um caso mortal acidental no homem é inferior a 1 por 60 milhões de administrações¹. Esta estimativa não foi confirmada de forma independente. Dado que a posologia do fármaco é habitualmente de 1 a 5 ml em ovelhas adultas e de 15 a 20 ml no gado bovino adulto, é difícil calcular com exactidão a incidência de reacções humanas ou de casos fatais no homem. Nos dois casos mortais acidentais registados até à data, as vítimas eram agricultores e em ambos os casos o tratamento das reacções adversas envolveu a utilização de adrenalina (epinefrina), que se considera estar contra-indicada em casos de exposição humana a tilmicosina. Não foi notificado qualquer caso mortal devido a injeção acidental de Micotil na União Europeia.

¹ Cálculo do número de administrações (doses) com base numa dose de 10 mg/kg de peso vivo em animais com peso médio de 250 kg no gado bovino (90%) e 10% em ovelhas (30 kg de peso vivo) para os E.U.A. Para a União Europeia, o peso bovino médio foi definido em 150 kg (90% das vendas), enquanto o peso ovino médio se manteve em 30 kg.

A incidência de injeção acidental ou auto-injeção acidental de Micotil também foi calculada pelo representante dos titulares das autorizações de introdução no mercado como sendo de 1,6 por milhão de administrações, com uma incidência global relativa à exposição acidental de um ser humano de 3 exposições por milhão de administrações. No total, foram notificadas 520 exposições humanas desde 1999, 509 das quais foram acidentais. Destes 509 casos, 214 estiveram relacionados com exposições não relacionadas com injeção e 295 com injeções, sendo os casos de arranhões por agulhas os mais comuns.

Importa referir que poderão não existir sistemas para o registo adequado de reacções adversas suspeitas em todos os países em que o medicamento é comercializado a nível mundial. Ao mesmo tempo, a situação é dinâmica e pode alterar-se à medida que surgem novos casos.

Avaliação qualitativa do risco

O CVMP concorda com o representante dos titulares das autorizações de introdução no mercado em como 'o risco de evolução fatal em consequência de uma injeção/auto-injeção acidental pode estar relacionado com os seguintes factores: dose, animal sem contenção, agulhas não protegidas em seringas carregadas, trabalho em isolamento, ausência de informações acessíveis relativas ao medicamento para situações de emergência ou de profissionais de saúde para determinar os tratamentos adequados'.

Dada a diversidade das condições agrícolas nos diferentes Estados-Membros da UE abrangidos pela consulta, as diferentes capacidades dos agricultores dos Estados-Membros da UE em questão, bem como as recentes tendências ao nível da agricultura relativas a um maior número de animais em aleitamento e a escassez de trabalho nalguns Estados-Membros da UE, o CVMP não concorda com o parecer do representante dos titulares das autorizações de introdução no mercado segundo o qual **todos** os agricultores 'profissionais' podem ser considerados como possuidores de experiência e competência.

Tendo em conta que as práticas agrícolas dos E.U.A., onde foram notificados os casos mortais acidentais, diferem significativamente das práticas agrícolas da UE, poderão ser necessárias diferentes abordagens de gestão do risco nos E.U.A. e na UE.

Outros aspectos relevantes para a avaliação do risco incluem o facto da utilização em gado bovino estar provavelmente associada a um risco mais elevado de ocorrência de efeitos adversos graves no homem, comparativamente com o que poderia suceder com a utilização em ovelhas, devido ao facto do gado adulto poder ser fisicamente mais perigoso e aos elevados volumes utilizados. Em contrapartida, é provável que o risco de ocorrência de efeitos não fatais no homem na sequência da utilização em ovelhas seja mais elevado do que no gado bovino, pois as ovelhas requerem uma dose mais reduzida e o fármaco é utilizado de forma alargada nestes animais. É igualmente provável que melhorias em termos de aconselhamento a médicos e de acesso a informação médica adequada após envenenamento reduzam o risco de ocorrência de efeitos graves, dado que poderão estar disponíveis cuidados hospitalares mais eficazes. Todavia, caso se mantenha a utilização do fármaco por pessoas não qualificadas, é possível que qualquer melhoria ao nível do aconselhamento médico e dos cuidados hospitalares apenas tenha uma utilidade académica, pois a intervenção médica apropriada poderá ser demasiado tardia.

Discussão das opções de gestão do risco

São a seguir especificadas diversas opções de gestão do risco consideradas pelo CVMP. São teoricamente possíveis outras combinações de medidas, mas como não apresentam benefícios adicionais significativos para a gestão do risco, não são discutidas.

1. Retirada do medicamento do mercado comunitário

A retirada de Micotil do mercado comunitário foi considerada na análise de risco realizada pelo CVMP e iria reduzir para zero o risco de casos mortais humanos e de qualquer reacção adversa no homem.

Face aos benefícios conferidos pelo medicamento, conforme acima descrito, e com base na evidência facultada pelo representante dos titulares das autorizações de introdução no mercado, o CVMP é de

opinião que esta abordagem não é proporcional. Reconhece-se que este procedimento iria reduzir o arsenal terapêutico disponível para o tratamento eficaz de doenças animais.

2. Manutenção da situação actual

Uma opção teórica de gestão do risco passaria por manter a situação actual relativamente às diferenças ao nível dos Estados-Membros da UE em termos de advertências de segurança para o utilizador e de medidas adicionais de segurança, tais como limitações do volume por seringa ou limitação ao uso por veterinários.

Na opinião do CVMP, esta não é uma solução devido ao risco potencial de casos fatais acidentais no homem.

3. Recomendação de advertências de segurança para o utilizador rigorosas e harmonizadas na UE, incluindo aconselhamento para os médicos sobre o tratamento adequado e medidas de informação adequadas para os utilizadores, sem restrições adicionais

As advertências de segurança para o utilizador rigorosas e harmonizadas incluiriam:

- Advertência clara de que a injeção do medicamento no homem se associou a casos fatais;
- Instruções para a utilização segura do medicamento (utilização de agulhas diferentes para carregar a seringa e injeção no animal, desligar sempre a seringa da agulha durante o transporte);
- Instruções para a contenção correcta dos animais (do animal tratado e dos outros na sua vizinhança);
- Instruções para nunca trabalhar isoladamente;
- Recomendação para facultar ao médico o frasco ou o folheto informativo, em caso de injeção acidental;
- Nota para o médico no folheto informativo e RCM com detalhes sobre os efeitos conhecidos de Micotil no homem, tratamentos a evitar e substâncias que podem parcialmente contrariar alguns dos efeitos de Micotil, incluindo números de telefone dos centros de venenos nacionais.

As medidas de informação adequadas, destinadas aos utilizadores (principalmente à comunidade agrícola) seriam da responsabilidade dos titulares das autorizações de introdução no mercado.

Esta opção inclui os seguintes riscos inerentes:

- As medidas de informação para o utilizador são um pré-requisito para garantir uma adesão adequada às advertências de segurança. O CVMP está consciente de que não é provável que as medidas de informação sejam 100% eficazes para atingir a população-alvo planeada, os utilizadores, e que será necessária a sua repetição a intervalos regulares para se obter um nível elevado de consciencialização. O risco de falha da medida proposta é considerado como sendo muito real;
- É provável que os utilizadores dos medicamentos possuam níveis muito diferentes de experiência em termos de manipulação e administração de medicamentos com um elevado potencial de toxicidade, embora alguns possam ser qualificados e detentores de experiência em lidar com animais domésticos. É igualmente provável que um número significativo destes utilizadores não compreenda totalmente as implicações das advertências, pelo que:
 - o poderão não aplicar completamente as medidas destinadas a garantir a sua segurança (ou seja, é provável que a advertência para não trabalhar isoladamente seja ignorada; os utilizadores poderão não desligar a agulha da seringa que contém o medicamento e não compreender totalmente os riscos da injeção acidental);
 - o armazenar inadequadamente o medicamento, o que pode conduzir a uma disponibilidade mais fácil para utilização incorrecta e abusiva;
 - o poderá ocorrer uma utilização posterior inadequada de qualquer medicamento que reste após o tratamento inicial dos animais, com os riscos que daí advêm.

4. Recomendação de advertências de segurança para o utilizador rigorosas e harmonizadas na UE, incluindo aconselhamento para os médicos sobre o tratamento adequado, limitação da utilização a veterinários e outras pessoas adequadamente qualificadas (de acordo com a avaliação dos veterinários) e medidas de informação adequadas para os utilizadores

As advertências de segurança para o utilizador rigorosas e harmonizadas incluiriam:

- Advertência clara de que a injeção do medicamento no homem se associou a casos fatais;
- Instruções para a utilização segura do medicamento (utilização de agulhas diferentes para carregar a seringa e injeção no animal, desligar sempre a seringa da agulha durante o transporte);
- Instruções para a contenção correcta dos animais (do animal tratado e dos outros na sua vizinhança);
- Instruções para nunca trabalhar isoladamente;
- Recomendação para facultar ao médico o frasco ou o folheto informativo, em caso de injeção acidental;
- Nota para o médico no folheto informativo e RCM com detalhes sobre os efeitos conhecidos de Micotil no homem, tratamentos a evitar e substâncias que podem parcialmente contrariar alguns dos efeitos de Micotil, incluindo números de telefone dos centros de venenos nacionais.

Seria necessário algum tipo de documentação que registe a decisão do veterinário responsável pelo fornecimento do medicamento relativa à qualificação de outra pessoa, onde essa pessoa também reconheça que compreende os riscos inerentes ao medicamento, as implicações relativas à segurança pessoal e ao armazenamento seguro.

As medidas de informação adequadas, destinadas aos utilizadores (cirurgiões veterinários e comunidade agrícola) seriam da responsabilidade dos titulares das autorizações de introdução no mercado.

Esta opção inclui os seguintes riscos inerentes:

- O CVMP está consciente de que não é provável que as medidas de informação sejam 100% eficazes para atingir toda a população-alvo a que se destinam, e de que será necessária a sua repetição a intervalos regulares para se obter um nível elevado de consciencialização. Todavia, é provável que o facto de o veterinário assistente necessitar de averiguar a competência do utilizador e a assinatura de um formulário por ambos minimize o risco de insucesso desta parte das medidas;
- Embora com esta opção seja mais provável que os utilizadores de Micotil compreendam as implicações das advertências recomendadas, continua a existir um risco, embora inequivocamente mais baixo do que para a opção número 3, de que:
 - o as medidas recomendadas e destinadas a garantir a segurança pessoal não sejam aplicadas na sua totalidade (ou seja, é provável que a advertência de não trabalhar isoladamente seja ignorada; os utilizadores poderão não desligar a agulha da seringa que contém o medicamento e poderão não compreender totalmente os riscos da injeção acidental);
 - o o medicamento não seja armazenado correctamente, o que pode conduzir a uma disponibilidade mais fácil para utilização incorrecta e abusiva;
 - o poderá ocorrer uma utilização posterior inadequada de qualquer medicamento que reste após o tratamento inicial dos animais, com os riscos que daí advêm.

5. Recomendação de advertências de segurança para o utilizador rigorosas e harmonizadas na UE, incluindo aconselhamento para os médicos sobre o tratamento adequado, limitação da utilização a veterinários e medidas de informação adequadas para os utilizadores

As advertências de segurança para o utilizador rigorosas e harmonizadas incluiriam:

- Advertência clara de que a injeção do medicamento no homem se associou a casos fatais;
- Instruções para a utilização segura do medicamento (utilização de agulhas diferentes para carregar a seringa e injeção no animal, desligar sempre a seringa da agulha durante o transporte);
- Instruções para a contenção correcta dos animais (do animal tratado e dos outros na sua vizinhança);

- Instruções para nunca trabalhar isoladamente;
- Recomendação para facultar ao médico o frasco ou o folheto informativo, em caso de injeção acidental;
- Nota para o médico no folheto informativo e RCM com detalhes sobre os efeitos conhecidos de Micotil no homem, tratamentos a evitar e substâncias que podem parcialmente contrariar alguns dos efeitos de Micotil, incluindo números de telefone dos centros de venenos nacionais.

O uso do medicamento seria limitado exclusivamente a veterinários.

Seriam necessárias medidas de informação adequadas para os veterinários por parte do titular da autorização de introdução no mercado, para garantir que estes tomam conhecimento da alteração da avaliação.

Esta opção inclui o seguinte risco inerente:

- Subsiste um risco residual de que o veterinário não cumpra na íntegra as medidas recomendadas que se destinam a garantir a sua segurança pessoal (por exemplo, o utilizador poderá não desligar a agulha da seringa que contém o medicamento).

De uma forma geral, o CVMP considera que os riscos inerentes a esta opção são os mais reduzidos. Os veterinários possuem formação específica em segurança dos medicamentos, medicina clínica, criação animal, contenção e controlo de animais. Tendem a estar fisicamente activos e envolvidos diariamente na lide dos animais. Possuem formação e experiência relativas à forma adequada de armazenamento de medicamentos potencialmente letais.

6. Recomendação adicional para as opções 3 a 5 relativa à limitação do volume de Micotil por seringa ou ao tamanho máximo da embalagem ou à reformulação do medicamento

O CVMP não considerou necessário recomendar uma limitação para a quantidade de Micotil por seringa. Esta restrição de volume tornaria necessárias aplicações adicionais no mesmo animal. Embora reduzisse a quantidade máxima disponível para injeção acidental no utilizador, esta medida iria aumentar a probabilidade de exposição acidental no homem. Esta medida iria igualmente aumentar o stress para os animais tratados, dada a maior duração da contenção e a necessidade de injeções múltiplas, reduzindo os benefícios do medicamento, dado ser necessário um maior número de locais de injeção. Além disso, esta medida iria implicar um elevado risco de que fosse ignorada.

Considerando a recomendação do Comité para limitar a utilização apenas a veterinários, a restrição relativa ao tamanho máximo da embalagem não é relevante, dado que o medicamento será da responsabilidade do veterinário.

O CVMP não considerou possível ou adequado recomendar a reformulação do medicamento para redução da sua dosagem. Salientou, em primeiro lugar, que um medicamento de dosagem mais baixa iria conduzir a um aumento do número de aplicações necessárias para se atingir uma dose terapêutica. Em segundo lugar, a reformulação tornaria necessários novos estudos de qualidade, segurança e eficácia, que poderiam não ser possíveis. Em terceiro lugar, a reformulação para um medicamento de dosagem mais baixa poderia não conduzir a uma clara redução do risco, dado que se desconhece a dose que provoca efeitos adversos no homem e se prevê que esta varie, consoante o estado físico do indivíduo.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que

- o Comité classificou a consulta efectuada ao abrigo do artigo 35.º da Directiva 2001/82/CE como sendo do interesse da Comunidade, relativamente à segurança para o utilizador, no âmbito de autorizações de introdução no mercado nacionais de Micotil ou modificações desse nome, conforme enumerado no Anexo I do parecer;
- o Comité avaliou as informações facultadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado em resposta à lista de perguntas acordada pelo Comité em 16 de Junho de 2004 e as informações adicionais fornecidas em 12 de Julho de 2005;
- o Comité considerou, por unanimidade, ser necessário que as advertências de segurança para o utilizador relativas aos medicamentos em questão sejam harmonizadas a nível comunitário, visando garantir uma segurança do utilizador adequada, no que diz respeito à questão em consulta, sobre se a redacção da literatura do medicamento de Micotil relativa à segurança dos utilizadores deveria ser harmonizada;
- o Comité, tendo apreciado a questão em consulta, sobre se a redacção da literatura do medicamento de Micotil relativa à segurança dos utilizadores deveria ser harmonizada no que diz respeito a uma limitação ao uso exclusivo por veterinários, considerou, por maioria, que a condição de utilização deverá ser harmonizada para 'Para utilização exclusiva por veterinários'; esta condição foi considerada essencial para o uso seguro do medicamento veterinário;
- o Comité, tendo apreciado a questão em consulta, sobre se a redacção da literatura do medicamento de Micotil deveria ser harmonizada no que diz respeito ao volume a administrar por seringa, tendo em conta a segurança dos utilizadores, considerou, por unanimidade, que esta restrição não constitui uma medida correcta para garantia da segurança adequada dos utilizadores a nível comunitário;

o CVMP recomenda, por uma maioria de 18 de um total de 27 votos, que as advertências relativas à segurança do utilizador incluídas nas Autorizações de Introdução no Mercado concedidas a nível nacional sejam harmonizadas e que as condições de utilização sejam harmonizadas para 'Para utilização exclusiva por veterinários'. Os elementos alterados do Resumo das Características do Medicamento constam do Anexo III e as condições consideradas essenciais para o uso seguro do medicamento, nos termos do número 4 do artigo 36.º da Directiva 2001/82/CE, com alterações, constam do Anexo IV.

ANEXO III
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

No número 4.4 “Advertências especiais para cada espécie-alvo”

Ovelhas

Não injectar cordeiros com menos de 15 kg de peso, dado que existe um risco real de toxicidade por sobredosagem. A determinação rigorosa do peso dos cordeiros é importante para evitar a sobredosagem. O uso de uma seringa de 2 ml ou menos facilitará uma dosagem rigorosa.

No número 4.5 “Precauções especiais de utilização”

“Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais”

Advertências de segurança para o utilizador:

Uma declaração numa caixa com fundo amarelo, referindo:

A INJECCÃO DESTE FÁRMACO NO HOMEM PODE SER MORTAL - USAR DE EXTREMA PRECAUÇÃO PARA EVITAR UMA AUTO-INJECCÃO ACIDENTAL E SEGUIR RIGOROSAMENTE AS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E ORIENTAÇÕES SEGUINTE

- Este medicamento só deve ser administrado por um veterinário.
- Nunca transporte uma seringa carregada com Micotil com a agulha ligada. A agulha só deve ser ligada à seringa quando encher a seringa ou administrar a injeção. Mantenha a seringa e a agulha separadas em todas as outras ocasiões.
- Não use equipamento de injeção automática.
- Assegure-se de que existe uma contenção adequada dos animais, incluindo daqueles que se encontram nas proximidades.
- Não trabalhe sozinho quando usar Micotil.
- Em caso de injeção no ser humano, **DIRIJA-SE IMEDIATAMENTE A UM MÉDICO** e mostre-lhe o rótulo ou o folheto informativo. Aplique um saco de gelo (mas não gelo directamente) no local de injeção.

Advertências de segurança adicionais para o utilizador

- Evitar o contacto com os olhos.
- Pode causar sensibilização ao contactar com a pele. Lavar as mãos após a utilização.

AVISO AO MÉDICO

A INJECCÃO DESTE FÁRMACO NO HOMEM ESTÁ ASSOCIADA A CASOS MORTAIS.

Os efeitos tóxicos da tilmicosina afectam o sistema cardiovascular, podendo a toxicidade dever-se ao bloqueio dos canais do cálcio. A administração de cloreto de cálcio por via intravenosa só deverá ser considerada após confirmação positiva de exposição a tilmicosina.

Em estudos realizados com cães, a tilmicosina induziu um efeito inotrópico negativo e taquicardia, assim como uma redução na pressão sanguínea arterial sistémica e na pressão de pulso arterial.

NÃO ADMINISTRAR ADRENALINAS OU BETA-ADRENÉRGICOS COMO O PROPRANOLOL.

A adrenalina potencia a letalidade da tilmicosina nos suínos.

Em cães, o tratamento com cloreto de cálcio por via intravenosa demonstrou um efeito inotrópico positivo na função ventricular esquerda, assim como algumas melhorias ao nível da pressão sanguínea vascular e da taquicardia.

Dados pré-clínicos e um relatório clínico sugerem que a perfusão de cloreto de cálcio pode ajudar a inverter as alterações induzidas pela tilmicosina na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco humano.

Deve considerar-se a utilização de dobutamina, devido aos seus efeitos inotrópicos positivos, embora não tenha influência na taquicardia.

Dado que a tilmicosina persiste nos tecidos durante vários dias, o sistema cardiovascular deve ser atentamente monitorizado, devendo ser disponibilizada medicação de suporte.

Aconselha-se os médicos que tratem doentes expostos a este composto a discutir a abordagem clínica com o Centro de Informação Anti-venenos Tel.: *(indique aqui o número de telefone do centro)*.

No número 4.9 “Quantidades a administrar e via de administração”

Modo de administração:

Extrair a dose necessária do frasco e retirar a seringa da agulha. Caso se pretenda tratar um grupo de animais, deixar a agulha no frasco como agulha para extrair o medicamento, para administrações subsequentes. Proceder à contenção do animal e introduzir uma agulha diferente, por via subcutânea, no local de injeção. Sugere-se a injeção numa prega cutânea por cima das costelas ou por trás do ombro. Ligar a seringa à agulha e injectar na base da prega cutânea. Não injectar mais de 20 ml por local de injeção.

No número 5.1 “Propriedades farmacodinâmicas”

Após administração de tilmicosina por via oral ou parenteral, o sistema cardíaco é o principal alvo dos efeitos tóxicos da substância. Os efeitos cardíacos primários são o aumento do ritmo cardíaco (taquicardia) e a contractilidade diminuída (inotropia negativa). Os efeitos tóxicos no sistema cardiovascular poderão dever-se ao bloqueio do canal de cálcio.

Em cães, o tratamento com CaCl₂ demonstrou um efeito inotrópico positivo na função ventricular esquerda após administração de tilmicosina, assim como algumas alterações na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco.

No cão, os efeitos inotrópicos negativos induzidos por tilmicosina foram parcialmente atenuados por dobutamina e exacerbados por antagonistas beta-adrenérgicos como o propranolol.

Em suínos, a injeção intramuscular de 10 mg/kg de tilmicosina causou um aumento do ritmo respiratório, emesis e convulsões; 20 mg/kg provocaram a morte de 3 dos 4 suínos e 30 mg/kg provocaram a morte dos 4 suínos submetidos a este teste. A injeção endovenosa de 4,5 a 5,6 mg/kg de tilmicosina, seguida de injeção endovenosa de 1 ml de epinefrina (1/1000) 2 a 6 vezes, resultou na morte dos 6 suínos submetidos a este teste. Todos os suínos aos quais foram administrados por via intravenosa 4,5 a 5,6 mg/kg de tilmicosina sem epinefrina sobreviveram. Estes resultados sugerem que a injeção de epinefrina por via intravenosa pode ser contra-indicada.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Para utilização exclusiva por veterinários.

Além disso, os elementos alterados do Resumo das Características do Medicamento devem ser incluídos na rotulagem e no folheto informativo do medicamento, conforme se estabelece a seguir.

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR – TODOS OS TAMANHOS DE EMBALAGEM AUTORIZADOS

7. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Modo de administração:

Extrair a dose necessária do frasco e retirar a seringa da agulha. Caso se pretenda tratar um grupo de animais, deixar a agulha no frasco como agulha para extrair o medicamento, para administrações subsequentes. Proceder à contenção do animal e introduzir uma agulha diferente, por via subcutânea, no local de injeção. Sugere-se a injeção numa prega cutânea por cima das costelas ou por trás do ombro. Ligar a seringa à agulha e injectar na base da prega cutânea. Não injectar mais de 20 ml por local de injeção.

Ovelhas

Não injectar cordeiros com menos de 15 kg de peso, dado que existe um risco real de toxicidade por sobredosagem. A determinação rigorosa do peso dos cordeiros é importante para evitar a sobredosagem. O uso de uma seringa de 2 ml ou menos irá facilitar uma dosagem rigorosa.

9. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

Advertências de segurança para o utilizador:

Uma declaração numa caixa com fundo amarelo, referindo:

A INJECCÃO DESTA FÁRMACO NO HOMEM PODE SER MORTAL - USAR DE EXTREMA PRECAUÇÃO PARA EVITAR UMA AUTO-INJECCÃO ACIDENTAL E SEGUIR RIGOROSAMENTE AS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E ORIENTAÇÕES SEGUINTE

- Este medicamento só deve ser administrado por um veterinário.
- Nunca transporte uma seringa carregada com Micotil com a agulha ligada. A agulha só deve ser ligada à seringa quando encher a seringa ou administrar a injeção. Mantenha a seringa e a agulha separadas em todas as outras ocasiões.
- Não use equipamento de injeção automática.
- Assegure-se de que existe uma contenção adequada dos animais, incluindo daqueles que se encontram nas proximidades.
- Não trabalhe sozinho quando usar Micotil.
- Em caso de injeção no ser humano, **DIRIJA-SE IMEDIATAMENTE A UM MÉDICO** e mostre-lhe o rótulo ou o folheto informativo. Aplique um saco de gelo (mas não gelo directamente) no local de injeção.

Advertências de segurança adicionais para o utilizador:

- Evitar o contacto com os olhos.
- Pode causar sensibilização ao contactar com a pele. Lavar as mãos após a utilização

AVISO AO MÉDICO:

Leia o folheto informativo ou o interior do rótulo para saber mais pormenores

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO

Exclusivamente para uso veterinário, medicamento veterinário sujeito a receita medico-veterinária .

Utilização exclusiva por médicos veterinários.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO PRIMÁRIO (DO FRASCO) – TODAS AS APRESENTAÇÕES AUTORIZADAS

7. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

9. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

No exterior do rótulo destacável

Advertências de segurança para o utilizador:

Uma declaração numa caixa com fundo amarelo, referindo:

A INJECCÃO DESTA FÁRMACO NO HOMEM PODE SER MORTAL - USAR DE EXTREMA PRECAUÇÃO PARA EVITAR UMA AUTO-INJECCÃO ACIDENTAL E SEGUIR AS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E ORIENTAÇÕES SEGUINTE COM RIGOR

- Este medicamento só deve ser administrado por um veterinário.
- Nunca transporte uma seringa carregada com Micotil 300 com a agulha ligada. A agulha só deve ser ligada à seringa quando encher a seringa ou administrar a injeção. Mantenha a seringa e a agulha separadas em todas as outras ocasiões.
- Não use equipamento de injeção automática.
- Assegure-se de que existe uma contenção adequada dos animais, incluindo daqueles que se encontram nas proximidades.
- Não trabalhe sozinho quando usar Micotil 300.
- Em caso de injeção no ser humano, **DIRIJA-SE IMEDIATAMENTE A UM MÉDICO** e mostre-lhe este rótulo ou o folheto informativo. Aplique um saco de gelo (mas não gelo directamente) no local de injeção.

Advertências de segurança adicionais para o utilizador:

- Evitar o contacto com os olhos.
- Pode causar sensibilização ao contactar com a pele. Lavar as mãos após a utilização.

AVISO AO MÉDICO:

Leia o folheto informativo ou o interior do rótulo para saber mais pormenores.

No interior do rótulo destacável

AVISO AO MÉDICO

A INJECCÃO DESTA FÁRMACO NO HOMEM ESTÁ ASSOCIADA A CASOS MORTAIS.

Os efeitos tóxicos da tilmicosina afectam o sistema cardiovascular, podendo a toxicidade dever-se ao bloqueio dos canais do cálcio. A administração de cloreto de cálcio por via intravenosa só deverá ser considerada após confirmação positiva de exposição a tilmicosina.

Em estudos realizados com cães, a tilmicosina induziu um efeito inotrópico negativo e taquicardia, assim como uma redução na pressão sanguínea arterial sistémica e na pressão de pulso arterial.

NÃO ADMINISTRAR ADRENALINAS OU BETA-ADRENÉRGICOS COMO O PROPRANOLOL.

A adrenalina potencia a letalidade da tilmicosina nos suínos.

Em cães, o tratamento com cloreto de cálcio por via intravenosa demonstrou um efeito inotrópico positivo na função ventricular esquerda, assim como algumas melhorias ao nível da pressão sanguínea vascular e da taquicardia.

Dados pré-clínicos e um relatório clínico sugerem que a perfusão de cloreto de cálcio pode ajudar a inverter as alterações induzidas pela tilmicosina na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco humano.

Deve considerar-se a utilização de dobutamina, devido aos seus efeitos inotrópicos positivos, embora não tenha influência na taquicardia.

Dado que a tilmicosina persiste nos tecidos durante vários dias, o sistema cardiovascular deve ser atentamente monitorizado, devendo ser disponibilizada medicação de suporte.

Aconselha-se os médicos que tratem doentes expostos a este composto a discutir a abordagem clínica com o Centro de Informação Anti-venenos Tel.: *(indique aqui o número de telefone do centro)*.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO

Exclusivamente para uso veterinário, medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Utilização exclusiva por médicos veterinários.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

8. DOSAGEM PARA CADA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Modo de administração:

Extrair a dose necessária do frasco e retirar a seringa da agulha. Caso se pretenda tratar um grupo de animais, deixar a agulha no frasco como agulha para extrair o medicamento, para administrações subsequentes. Proceder à contenção do animal e introduzir uma agulha diferente, por via subcutânea, no local de injeção. Sugere-se a injeção numa prega cutânea por cima das costelas ou por trás do ombro. Ligar a seringa à agulha e injectar na base da prega cutânea. Não injectar mais de 20 ml por local de injeção.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Ovelhas

Não injectar cordeiros com menos de 15 kg de peso, dado que existe um risco real de toxicidade por sobredosagem. A determinação rigorosa do peso dos cordeiros é importante para evitar a sobredosagem. O uso de uma seringa de 2 ml ou menos irá facilitar uma dosagem rigorosa.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências de segurança para o utilizador:

Uma declaração numa caixa com fundo amarelo, referindo:

A INJECCÃO DESTA FÁRMACO NO HOMEM PODE SER MORTAL - USAR DE EXTREMA PRECAUÇÃO PARA EVITAR UMA AUTO-INJECCÃO ACIDENTAL E SEGUIR AS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E ORIENTAÇÕES SEGUINTE COM RIGOR

- Este medicamento só deve ser administrado por um veterinário.
- Nunca transporte uma seringa carregada com Micotil com a agulha ligada. A agulha só deve ser ligada à seringa quando encher a seringa ou administrar a injeção. Mantenha a seringa e a agulha separadas em todas as outras ocasiões.
- Não use equipamento de injeção automática.
- Assegure-se de que existe uma contenção adequada dos animais, incluindo daqueles que se encontram nas proximidades.
- Não trabalhe isoladamente quando usar Micotil.
- Em caso de injeção no ser humano, **DIRIJA-SE IMEDIATAMENTE A UM MÉDICO** e mostre-lhe este folheto informativo ou o rótulo. Aplique um saco de gelo (mas não gelo directamente) no local de injeção.

Advertências de segurança adicionais para o utilizador:

- Evitar o contacto com os olhos.
- Pode causar sensibilização ao contactar com a pele. Lavar as mãos após a utilização

AVISO AO MÉDICO

A INJECCÃO DESTE FÁRMACO NO HOMEM ESTÁ ASSOCIADA A CASOS MORTAIS.

Os efeitos tóxicos da tilmicosina afectam o sistema cardiovascular, podendo a toxicidade dever-se ao bloqueio dos canais do cálcio. A administração de cloreto de cálcio por via intravenosa só deverá ser considerada após confirmação positiva de exposição a tilmicosina.

Em estudos realizados com cães, a tilmicosina induziu um efeito inotrópico negativo e taquicardia, assim como uma redução na pressão sanguínea arterial sistémica e na pressão de pulso arterial.

NÃO ADMINISTRAR ADRENALINAS OU BETA-ADRENÉRGICOS COMO O PROPRANOLOL.

A adrenalina potencia a letalidade da tilmicosina nos suínos.

Em cães, o tratamento com cloreto de cálcio por via intravenosa demonstrou um efeito inotrópico positivo na função ventricular esquerda, assim como algumas melhorias ao nível da pressão sanguínea vascular e da taquicardia.

Dados pré-clínicos e um relatório clínico sugerem que a perfusão de cloreto de cálcio pode ajudar a inverter as alterações induzidas pela tilmicosina na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco humano.

Deve considerar-se a utilização de dobutamina, devido aos seus efeitos inotrópicos positivos, embora não tenha influência na taquicardia.

Dado que a tilmicosina persiste nos tecidos durante vários dias, o sistema cardiovascular deve ser atentamente monitorizado, devendo ser disponibilizada medicação de suporte.

Aconselha-se os médicos que tratem doentes expostos a este composto a discutir a abordagem clínica com o Centro de Informação Anti-venenos Tel.: *(indique aqui o número de telefone do centro)*.

15. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Após administração de tilmicosina por via oral ou parenteral, o sistema cardíaco é o principal alvo dos efeitos tóxicos da substância. Os efeitos cardíacos primários são o aumento do ritmo cardíaco (taquicardia) e a contractilidade diminuída (inotropia negativa). Os efeitos tóxicos no sistema cardiovascular poderão dever-se ao bloqueio do canal de cálcio.

Em cães, o tratamento com CaCl_2 demonstrou um efeito inotrópico positivo na função ventricular esquerda após administração de tilmicosina, assim como algumas alterações na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco.

No cão, os efeitos inotrópicos negativos induzidos por tilmicosina foram parcialmente atenuados por dobutamina e exacerbados por antagonistas beta-adrenérgicos como o propranolol.

Em suínos, a injeção intramuscular de 10 mg/kg de tilmicosina causou um aumento do ritmo respiratório, emesis e convulsões; 20 mg/kg provocaram a morte de 3 dos 4 suínos e 30 mg/kg provocaram a morte dos 4 suínos submetidos a este teste. A injeção intravenosa de 4,5 a 5,6 mg/kg de tilmicosina, seguida de injeção intravenosa de 1 ml de epinefrina (1/1000) 2 a 6 vezes, resultou na morte dos 6 suínos submetidos a este teste. Todos os suínos aos quais foram administrados por via intravenosa 4,5 a 5,6 mg/kg de tilmicosina sem epinefrina sobreviveram. Estes resultados sugerem que a injeção de epinefrina por via intravenosa pode ser contra-indicada.