

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, ESPECIES DE DESTINO Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Denominación comercial del producto	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Frecuencia	Dosis recomendada Vía de administración
Austria	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Alemania	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno (terneros y novillos)	Dosis única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo administración subcutánea
Bélgica	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Bruselas Bélgica	Micotil	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno, ganado ovino	Dosis única	10 mg/kg de peso vivo administración subcutánea
República Checa	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Viena Austria	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno joven No administrar a vacas productoras de leche para consumo humano	Dosis única	1 ml por 30 kg de peso vivo (es decir, 10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo) administración subcutánea
Francia	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex París Francia	Micotil 300	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno	Dosis única	10 mg/kg de peso vivo administración subcutánea
Alemania	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Alemania	Micotil 300	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno (no administrar a vacas en lactación)	Dosis única	10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo, equivalente a 1 ml de Micotil 300 por 30 kg de peso vivo administración subcutánea
Grecia	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Atenas Grecia	Micotil 300	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno, ganado ovino	Dosis única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo administración subcutánea
Hungría	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Viena Austria	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno (terneros)	Dosis única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo administración subcutánea

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Denominación comercial del producto	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Frecuencia	Dosis recomendada Vía de administración
Irlanda	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Micotil Injection	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno, ganado ovino	Dosis única	Todas las indicaciones en ganado ovino y neumonía en ganado vacuno: 1 ml de Micotil por 30 kg de peso vivo (equivalente a 10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo). Necrobacilosis interdigital en ganado vacuno: 0,5 – 1 ml de Micotil por 30 kg de peso vivo (equivalente a 5-10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo) administración subcutánea
Italia	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Florencia Italia	Micotil 300	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno, ovino y conejo	Dosis única	10 mg de tilmicosis/kg de peso vivo (1 ml/30 kg de peso vivo) administración subcutánea
Países Bajos	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Países Bajos	Micotil 300	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno y terneros hasta 2 años de edad Ganado ovino no en lactación	Dosis única	10 mg de tilmicosis/kg de peso vivo administración subcutánea
Polonia	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Varsovia Polonia	Micotil 300	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno	Dosis única	1 ml/30 kg de peso vivo administración subcutánea
Portugal	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Micotil	300 mg/ml	Solución inyectable	Terneros	Dosis única	10 mg de tilmicosis por kg de peso vivo (1 ml por 30 kg de peso vivo) administración subcutánea

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Denominación comercial del producto	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Frecuencia	Dosis recomendada Vía de administración
República Eslovaca	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, República Eslovaca	Micotil	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno joven	Dosis única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo, equivalente a 1 ml por 30 kg de peso vivo, durante 3-4 días administración subcutánea
Eslovenia	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Liubliana Eslovenia	Micotil 300	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno	Dosis única	1 ml de Micotil 300 por 30 kg de peso vivo (10 mg de tilmicosina por kg de peso vivo) administración subcutánea
España	Lilly S.A. Elanco Valquímica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid España	Micotil 300	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno	Dosis única	10 mg de tilmicosina/kg de peso vivo administración subcutánea
Reino Unido	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Micotil	300 mg/ml	Solución inyectable	Ganado vacuno Ganado ovino (más de 15 kg)	Dosis única	Ganado ovino: 10 mg/kg de peso vivo Ganado vacuno: Neumonía: 10 mg/kg de peso vivo Necrobacilosis interdigital: 5 mg/kg de peso vivo administración subcutánea

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE MICOTIL (véase el anexo I)

Introducción

La tilmicosina es un antibiótico macrólido sintetizado a partir de la tilosina con un espectro antibacteriano similar al de la tilosina pero con mayor actividad frente a *Pasteurella multocida* y *Pasteurella haemolytica*.

La tilmicosina puede tener consecuencias fatales en seres humanos tras la inyección de dosis elevadas de la sustancia.

Se plantearon dudas sobre la idoneidad de las advertencias de seguridad y las condiciones de uso existentes del producto para proteger a los usuarios de una autoinyección y sus posibles consecuencias graves, así como la necesidad de proporcionar información adecuada para la acción médica en caso de que ello sucediera o de un abuso del producto (suicidio).

En Estados Unidos se notificaron dos casos de muerte tras la inyección accidental de Micotil. En Europa, en cambio, no se ha notificado ningún caso de muerte accidental en seres humanos desde la introducción de Micotil; sin embargo, se han registrado reacciones adversas graves después de la inyección accidental del producto. Algunos de esos casos exigieron hospitalización.

Evaluación global del riesgo

El análisis de la relación entre beneficio y riesgo de Micotil es bastante complejo, por lo que deben considerarse en profundidad distintas opciones para la gestión del riesgo.

Ventajas

Micotil es un tratamiento de pequeño volumen que se administra mediante una sola inyección, de manera que ofrece como ventajas su facilidad de uso, el bienestar de los animales y el cumplimiento de la posología. El hecho de que el producto se administre por vía subcutánea puede considerarse una ventaja desde el punto de vista de la calidad de la carne (músculo) destinada al consumo humano, en comparación con otras formulaciones de larga acción, como las tetraciclinas. Otra de las ventajas de Micotil es que el animal recibe tratamiento con un antibacteriano eficaz. En particular, se han detectado niveles terapéuticos del antibacteriano tilmicosina en el pulmón en la hora siguiente a la administración de Micotil a los animales. El producto se utiliza desde hace bastante tiempo y existen pocas dudas sobre su eficacia en la práctica. Ahora bien, no se han presentado datos basados en pruebas que demuestren las ventajas de Micotil sobre otros antibacterianos autorizados.

La tilmicosina es una sustancia antimicrobiana que no se utiliza en medicina humana y la resistencia de las bacterias humanas a ella es muy baja (fuente: DANMAP). En particular, la tilmicosina carece de actividad frente a las especies de *Salmonella spp.* o *E. coli*, dos bacterias frecuentemente relacionadas con enfermedades humanas de origen alimentario. Se considera poco probable que estos patógenos desarrollen resistencia por exposición a la tilmicosina utilizada para el tratamiento de animales.

Riesgos

Administrada en inyección, la tilmicosina ha tenido consecuencias mortales en algunas especies, como los primates (se ha demostrado que en monos es mortal cuando se administra en dosis de 30 mg/kg de peso vivo), principalmente debido a sus efectos cardiotóxicos. Esta cardiotoxicidad se ha observado también en el ser humano (sobre todo después de la inyección deliberada, aunque también en 2 casos de inyección accidental de Micotil notificados fuera de la Unión Europea). El riesgo de toxicidad grave y de muerte en el ser humano parece estar asociado a concentraciones plasmáticas cercanas a 5 µg/ml, mientras que las concentraciones plasmáticas de 1-2 µg/ml no parecen tener consecuencias mortales. Las pruebas resultantes de la investigación de 13 casos de inyección intramuscular deliberada indican que murió el 60% de las personas que recibieron entre 10 y 12 ml de Micotil.

Si se considera un peso corporal humano normal de 60 kg, esa dosis equivaldría a 50-60 mg/kg de peso corporal. Las tasas de supervivencia mejoran considerablemente con una intervención médica

correcta. Sin embargo, las pruebas disponibles no permiten estimar una dosis sin efectos adversos en el ser humano. Se han descrito efectos adversos con dosis de 2-3 ml.

Es evidente que pueden producirse inyecciones accidentales, pero normalmente el volumen inyectado es bajo. En raras ocasiones, el volumen es superior a 1-2 ml y es improbable que se produzca un desenlace fatal. No obstante, es necesario poner en práctica algunas medidas para reducir los riesgos de autoinyección accidental.

Se aportaron datos adicionales en relación con 4 estudios sobre el posible mecanismo de acción de tilimicosina en la función cardíaca y sobre las posibles medidas terapéuticas. En un experimento, se utilizaron miocitos auriculares cardíacos humanos aislados para estudiar el perfil de bloqueo del canal de Ca tipo L. Se halló que la tilimicosina reduce de forma dependiente de la dosis la amplitud de I_{Ca} con un valor IC₅₀ de 26,75 µM. El bloqueo de esta corriente cardíaca es un posible mecanismo para los efectos inotrópicos negativos que se han observado tras la administración del compuesto a perros conscientes. Se han llevado a cabo estudios posteriores para determinar si la administración intravenosa de cloruro de calcio reduce o disminuye este efecto cardiovascular tóxico de la tilimicosina. El tratamiento con CaCl₂ mostró un efecto inotrópico positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo tras la administración de tilimicosina en perros Beagle.

El representante de los titulares de la autorización de comercialización halló, además, un informe de inyección accidental en humanos en el que se había utilizado CaCl₂ como parte del tratamiento de emergencia del paciente.

Aunque la función real de la infusión de CaCl₂ tras la exposición a tilimicosina en humanos no es concluyente debido a los pocos datos disponibles, se ha sugerido que la infusión de CaCl₂ puede ayudar a invertir los cambios inducidos en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en humanos.

Un riesgo relacionado es que algunas sustancias, sobre todo la adrenalina (epinefrina), utilizadas en tratamientos de emergencia habituales en medicina humana, pueden agravar los efectos de la tilimicosina. Otras sustancias, como la dobutamina, han contrarrestado en parte los efectos cardíacos de la tilimicosina en experimentos con animales (cerdos y perros).

Los resultados de otro estudio en el que se administró epinefrina como tratamiento para combatir la toxicidad de la tilimicosina intravenosa en cerdos indican firmemente que la administración intravenosa de epinefrina puede estar contraindicada debido a la tasa de mortalidad en el grupo tratado.

Evaluación de la exposición

Antes de intentar evaluar cuantitativamente el riesgo de reacciones adversas a Micotil en humanos cabe señalar que cualquier cálculo de la incidencia de reacciones en farmacovigilancia veterinaria sólo puede considerarse como una estimación aproximada en la que influyen numerosas variables, entre ellas, la incertidumbre en torno a las dosis reales utilizadas para estimar el número de tratamientos animales y la infranotificación de los casos reales de reacciones adversas.

Habida cuenta de lo expuesto anteriormente y sobre la base de los datos presentados por el representante de los titulares de las autorizaciones de comercialización sobre las ventas mundiales de Micotil desde 1999 y los dos casos de inyección accidental con consecuencias mortales en humanos notificados hasta la fecha en los Estados Unidos, el riesgo de muerte accidental en el ser humano puede estimarse en menos de 1 de cada 60 millones de administraciones¹. Esta estimación no ha sido verificada por ninguna fuente independiente. Puesto que la dosis habitual del producto es de 1-5 ml en ganado ovino adulto y de 15-20 ml en ganado vacuno adulto, resulta difícil estimar con exactitud la incidencia de reacciones o de muerte en el ser humano. En las dos muertes accidentales acaecidas hasta la fecha, las víctimas eran ganaderos y en ambos casos se utilizó para el tratamiento de las reacciones adversas adrenalina (epinefrina), una sustancia que está contraindicada en casos de

¹ El cálculo del número de administraciones (dosis) se basó en una dosis de 10 mg por kg de peso vivo en ganado vacuno con un peso medio de 250 kg (90%) y en ganado ovino con un peso medio de 30 kg (10%) en los Estados Unidos. En la Unión Europea, el peso medio del ganado vacuno se estimó en 150 kg (90% de las ventas), mientras que el peso medio del ganado ovino se mantuvo en 30 kg.

exposición humana a tilmicosina. En la Unión Europea no se ha registrado ningún caso de muerte por inyección accidental de Micotil.

El representante de los titulares de las autorizaciones de comercialización ha estimado también la incidencia de inyección o autoinyección accidental de Micotil en 1,6 casos por millón de administraciones, con una incidencia global de exposición accidental del ser humano de 3 exposiciones por millón de administraciones. En total se han notificado 520 exposiciones humanas desde 1999, 509 de ellas accidentales. De los 509 casos notificados, 214 se debieron a casos no relacionados con inyección y 295 relacionados con inyección, siendo los arañazos menores con la aguja los más comunes..

Cabe señalar que no en todos los países del mundo en los que se comercializa este producto existen sistemas para la correcta notificación de las sospechas de reacciones adversas. Por otra parte, la situación es dinámica y puede cambiar a medida que surjan nuevos casos.

Evaluación cualitativa del riesgo

El CVMP coincide con el representante de los titulares de las autorizaciones de comercialización en que el riesgo de consecuencias mortales como resultado de una inyección o autoinyección accidental puede estar relacionado con los siguientes factores: dosis, animal mal sujeto, falta de protección de las agujas acopladas a una jeringuilla cargada, trabajo en solitario, falta de información accesible sobre el producto para que el médico pueda prescribir el tratamiento adecuado.

Dada la diversidad de condiciones ganaderas existentes en los diferentes Estados miembros de la Unión Europea afectados por el procedimiento, las distintas capacidades de los ganaderos en los Estados miembros y la reciente tendencia en la ganadería a utilizar más animales lactantes y menos mano de obra en algunos Estados miembros, el CVMP no comparte la opinión del representante de los titulares de las autorizaciones de comercialización de que **todos** los ganaderos «profesionales» puedan considerarse experimentados y competentes.

Habida cuenta de que las prácticas ganaderas de los Estados Unidos, donde se han notificado las muertes accidentales, difieren considerablemente de las aplicadas en la Unión Europea, puede que la gestión del riesgo precise un enfoque diferente en los Estados Unidos y en la Unión Europea.

Otro aspecto que incide en la evaluación del riesgo es el hecho de que es probable que la administración del producto al ganado vacuno plantee un mayor riesgo de efectos adversos graves en el ser humano que en el caso del ganado ovino, puesto que el ganado vacuno adulto puede ser más peligroso para la integridad física de la persona que administra el fármaco y los volúmenes utilizados son mayores. Por el contrario, parece probable que el riesgo de efectos no mortales en el ser humano, tras la administración del fármaco a ovejas, sea mayor que en el caso del ganado vacuno, ya que las ovejas requieren una dosis más pequeña y el producto puede utilizarse de forma generalizada en esta especie. Asimismo, es probable que el riesgo de efectos graves se vea reducido por la mejora de las recomendaciones a los médicos, así como el acceso a información médica apropiada tras la exposición al producto, ya que será posible recibir cuidados hospitalarios más eficaces. Ahora bien, si el producto sigue siendo administrado por profanos, también es posible que cualquier mejora en el asesoramiento médico y en la asistencia hospitalaria se vea restringida al ámbito académico, ya que la intervención médica adecuada podría llegar demasiado tarde.

Examen de las distintas opciones para la gestión del riesgo

A continuación, se detalla una serie de opciones para la gestión del riesgo que examinó el CVMP. En teoría, podrían darse otras combinaciones de medidas, pero al no presentar beneficios adicionales significativos para la gestión del riesgo, se ha decidido no examinarlas.

1. Retirada del producto del mercado en la Unión Europea

El CVMP ha considerado en su análisis del riesgo la retirada de Micotil del mercado en la Unión Europea, con lo que se reduciría a cero el riesgo de mortalidad y otras reacciones adversas en el ser humano.

Habida cuenta de las ventajas del producto tal como se han expuesto anteriormente y de las pruebas aportadas por el representante de los titulares de las autorizaciones de comercialización, el CVMP opina que este planteamiento no guarda proporción con el objetivo perseguido. Considera que esta medida reduciría el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento eficaz de enfermedades en animales.

2. Mantenimiento de la situación actual

Otra opción teórica para la gestión del riesgo consistiría en mantener la situación actual de divergencia en los diferentes Estados miembros de la UE respecto de las advertencias de seguridad y otras medidas de seguridad, como la limitación del volumen cargado en cada jeringuilla o la restricción de la administración del producto a veterinarios.

En opinión del CVMP, esta opción no ofrece una solución apropiada habida cuenta del riesgo potencial de muerte accidental en seres humanos.

3. Recomendación de advertencias de seguridad para el usuario armonizadas y rigurosas en la Unión Europea, que incluyan asesoramiento al médico sobre el tratamiento adecuado, así como medidas educativas apropiadas destinadas a los usuarios, sin restricciones adicionales

Las advertencias de seguridad para el usuario, armonizadas y rigurosas, incluirían:

- una advertencia clara de que la inyección del producto en el ser humano se ha asociado a casos de muerte;
- instrucciones para el empleo seguro del producto (utilizar agujas diferentes para cargar la jeringuilla y para inyectar al animal, siempre mantener la jeringuilla separada de la aguja durante el transporte);
- instrucciones para sujetar debidamente a los animales (tanto el que va a ser tratado como los que se encuentren cerca);
- instrucciones para no trabajar nunca en solitario;
- recomendación de proporcionar al médico el vial o el prospecto en caso de inyección accidental;
- nota para el médico en el prospecto y el RCP describiendo los efectos conocidos de Micotil en el ser humano, los tratamientos que deben evitarse y las sustancias que pueden contrarrestar en parte algunos de sus efectos, facilitando los números de teléfono de los centros antiveneno nacionales.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización emprenderían medidas educativas apropiadas destinadas a los usuarios (principalmente la población agraria).

Esta opción plantea los siguientes riesgos inherentes:

- las medidas educativas destinadas a los usuarios constituyen un requisito previo para garantizar la observancia de las advertencias de seguridad. El CVMP es consciente de que probablemente las medidas educativas no serán plenamente eficaces a la hora de transmitir el mensaje deseado al público destinatario, es decir, los usuarios, y deberán repetirse a intervalos regulares con objeto de alcanzar un alto grado de sensibilización. El riesgo de fracaso de las medidas propuestas se considera muy real;
- aunque algunos usuarios de los productos estén muy cualificados y tengan experiencia en la manipulación de animales de granja, es muy probable que la mayoría varíe en gran medida entre sí respecto de su experiencia en la manipulación y administración de medicamentos con un elevado potencial tóxico. Además, es probable que un importante número de usuarios no comprenda plenamente las consecuencias de las advertencias y:
 - o no tome todas las medidas destinadas a garantizar su seguridad personal (por ejemplo, es probable que haga caso omiso de la advertencia de no trabajar en solitario; que no separe la aguja de la jeringuilla que contiene el producto o que no sea plenamente consciente del riesgo de inyección accidental);
 - o no conserve el producto como es debido, lo que podría contribuir a un mayor riesgo de uso indebido y abuso del mismo;
 - o utilice indebidamente en fecha posterior los restos del producto después de tratar al animal, con los consiguientes riesgos que ello conlleva.

4. Recomendación de advertencias de seguridad para el usuario armonizadas y rigurosas en la Unión Europea, que incluyan asesoramiento al médico sobre el tratamiento adecuado, la restricción del uso a veterinarios y a otras personas debidamente cualificadas (a juicio de los veterinarios), así como medidas educativas apropiadas destinadas a los usuarios

Las advertencias de seguridad para el usuario, armonizadas y rigurosas, incluirían:

- una advertencia clara de que la inyección del producto en el ser humano se ha asociado a casos de muerte;
- instrucciones para el empleo seguro del producto (utilizar agujas diferentes para cargar la jeringuilla y para inyectar al animal, siempre mantener la jeringuilla separada de la aguja durante el transporte);
- instrucciones para sujetar debidamente a los animales (tanto el que va a ser tratado como los que se encuentren cerca);
- instrucciones para no trabajar nunca en solitario;
- recomendación de proporcionar al médico el vial o el prospecto en caso de inyección accidental;
- nota para el médico en el prospecto y el RCP describiendo los efectos conocidos de Micotil en el ser humano, los tratamientos que deben evitarse y las sustancias que pueden contrarrestar en parte algunos de sus efectos, facilitando los números de teléfono de los centros antiveneno nacionales.

Se necesitaría algún tipo de documento en el que figure la decisión del veterinario que administra el producto de considerar a una persona debidamente cualificada, y en el que esta última también declare que es consciente de los riesgos asociados al producto, las consecuencias para su seguridad personal y las condiciones de conservación segura.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización emprenderían medidas educativas apropiadas destinadas a los usuarios (veterinarios y población agraria).

Esta opción plantea los siguientes riesgos inherentes:

- el CVMP es consciente de que probablemente las medidas educativas no serán plenamente eficaces a la hora de transmitir el mensaje deseado a todos los destinatarios y deberán repetirse a intervalos regulares con objeto de alcanzar un alto grado de sensibilización. Sin embargo, el hecho de que los veterinarios deban evaluar la competencia del usuario y ambas partes deban firmar un formulario minimizará probablemente el riesgo de fracaso de estas medidas;
- aunque con esta opción es más probable que los usuarios de Micotil comprendan las consecuencias de las advertencias, sigue existiendo el riesgo, posiblemente menor que con la opción 3, de que:
 - o no tomen las medidas recomendadas destinadas a garantizar su seguridad personal (es decir, es probable que hagan caso omiso de la advertencia de no trabajar en solitario; que no separen la aguja de la jeringuilla que contiene el producto o que no sean plenamente conscientes del riesgo de inyección accidental);
 - o no conserven el producto como es debido, lo que podría contribuir a un mayor riesgo de uso indebido y abuso del mismo;
 - o utilicen indebidamente en fecha posterior los restos del producto después de tratar al animal, con los consiguientes riesgos que ello conlleva.

5. Recomendación de advertencias de seguridad para el usuario armonizadas y rigurosas en la Unión Europea, que incluyan asesoramiento al médico sobre el tratamiento adecuado, la restricción del uso a veterinarios, así como medidas educativas apropiadas destinadas a los usuarios

Las advertencias de seguridad para el usuario, armonizadas y rigurosas, incluirían:

- una advertencia clara de que la inyección del producto en el ser humano se ha asociado a casos de muerte;
- instrucciones para el empleo seguro del producto (utilizar agujas diferentes para cargar la jeringuilla y para inyectar al animal, siempre mantener la jeringuilla separada de la aguja durante el transporte);
- instrucciones para sujetar debidamente a los animales (tanto el que va a ser tratado como los que se encuentren cerca);
- instrucciones para no trabajar nunca en solitario;
- recomendación de proporcionar al médico el vial o el prospecto en caso de inyección accidental;
- nota para el médico en el prospecto y el RCP describiendo los efectos conocidos de Micotil en el ser humano, los tratamientos que deben evitarse y las sustancias que pueden contrarrestar en parte algunos de sus efectos, facilitando los números de teléfono de los centros antiveneno nacionales.

El uso del producto estaría restringido a veterinarios.

Se exigiría al titular de la autorización de comercialización la adopción de medidas educativas apropiadas destinadas a veterinarios para garantizar la sensibilización de éstos respecto a la nueva evaluación del producto.

Esta opción plantea el siguiente riesgo inherente:

- sigue existiendo un riesgo residual de que el veterinario no tome todas las medidas destinadas a garantizar su seguridad personal (por ejemplo, puede que no separe la aguja de la jeringuilla que contiene el producto).

En conjunto, el CVMP considera que esta opción sería la que presenta menos riesgos inherentes. Los veterinarios han recibido formación específica en materia de seguridad de los fármacos, medicina clínica y cría, sujeción y manipulación de animales. Suelen ser personas físicamente activas y acostumbradas a manejar animales de forma cotidiana. Han recibido formación y están acostumbradas a almacenar como es debido productos potencialmente letales.

6. Recomendación adicional a cualquiera de las opciones 3. a 5. en lo que respecta a la limitación del volumen de Micotil cargado en cada jeringuilla, al tamaño máximo del envase o a la reformulación del producto

El CVMP no ha considerado necesario recomendar una limitación de la cantidad de Micotil cargada en cada jeringuilla. Tal restricción del volumen exigiría más de una administración al mismo animal. Si bien se reduciría la cantidad máxima disponible para una inyección accidental del usuario, aumentaría el riesgo de exposición accidental en seres humanos. Por otra parte, aumentaría el nivel de estrés de los animales tratados, por tener que sujetarlos durante más tiempo y aplicarles varias inyecciones, reduciendo las ventajas del producto al aumentar el número de puntos de inyección. Además, se corre un alto riesgo de que se haga caso omiso de esta medida.

En cuanto a la recomendación del Comité de restringir la administración del producto a veterinarios, cabe señalar que la limitación del tamaño máximo del envase no es pertinente, ya que el producto estará siempre al cuidado del veterinario.

El CVMP no ha considerado viable o apropiado recomendar la reformulación del producto para reducir la dosis. Advirtió que un producto con una dosis más pequeña obligaría en primer lugar a aumentar el número de administraciones necesarias para alcanzar la dosis terapéutica. En segundo lugar, la reformulación exigiría nuevos estudios de calidad, seguridad y eficacia, que podrían ser

inviabiles. En tercer lugar, la reformulación del producto con una dosis más pequeña podría no contribuir a una reducción tangible del riesgo, puesto que no se conoce la dosis que causa efectos adversos en el ser humano y que supuestamente varía dependiendo del estado físico individual.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO:

Considerando,

- que el Comité ha examinado el procedimiento de remisión iniciado con arreglo al artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE, en lo que respecta al interés de la Comunidad por garantizar la seguridad de los usuarios, en relación con las autorizaciones nacionales de comercialización de Micotil y de los nombres asociados que figuran en el anexo I del dictamen;
- que el Comité ha evaluado la información facilitada por los titulares de la autorización de comercialización en respuesta a la lista de preguntas que elaboró el 16 de junio de 2004, y la información adicional proporcionada el 12 de julio de 2005;
- que el Comité, por unanimidad, ha considerado necesario que se armonicen en toda la Unión Europea las advertencias de seguridad de los productos correspondientes para garantizar la seguridad de los usuarios, tras examinar la pregunta planteada en el sentido de determinar si debería armonizarse el texto de la información sobre el producto Micotil en lo que respecta a la seguridad de los usuarios;
- que el Comité, tras examinar la pregunta planteada en el sentido de determinar si debería armonizarse el texto de la información sobre el producto Micotil en lo que respecta a la restricción de su uso a veterinarios, ha decidido por mayoría que se armonicen las condiciones de uso incluyendo la mención «Para uso exclusivo de un veterinario»; esta armonización se ha considerado esencial para el uso seguro del medicamento veterinario;
- que el Comité, tras examinar la pregunta planteada en el sentido de determinar si debería armonizarse el texto de la información sobre el producto Micotil en lo que respecta al volumen cargado en cada jeringuilla para garantizar la seguridad de los usuarios, ha decidido por unanimidad que no considera que dicha restricción sea una medida apropiada para garantizar la seguridad de los usuarios en toda la Unión Europea;

el CVMP ha recomendado por una mayoría de 18 de los 27 votos emitidos que se armonicen tanto las advertencias de seguridad de los usuarios incluidas en las autorizaciones de comercialización concedidas a nivel nacional, como las condiciones de empleo incluyendo la mención «Para uso exclusivo de un veterinario»; las modificaciones del Resumen de las Características del Producto figuran en el anexo III, y las condiciones que se consideran esenciales para un empleo seguro del producto, según se establece en el apartado 4 del artículo 36 de la Directiva 2001/82/CE modificada, figuran en el anexo IV.

ANEXO III
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

En la sección 4.4. “Advertencias especiales para cada especie de destino”

Ganado ovino

No administrar a corderos que pesen menos de 15 kg, ya que existe un riesgo real de toxicidad por sobredosis. Es importante pesar con exactitud a los corderos para evitar la sobredosificación. La utilización de una jeringuilla de 2 ml o menos contribuye a una dosificación precisa.

En la sección 4.5 “Precauciones especiales que deben adoptarse durante su empleo”

“Precauciones especiales que deberá adoptar la persona que administre el medicamento a los animales”

Advertencias de seguridad para la persona que manipula el producto:

Un recuadro con fondo amarillo, en el que figure el siguiente texto:

**LA INYECCIÓN DE ESTE FÁRMACO EN HUMANOS PUEDE TENER
CONSECUENCIAS FATALES – UTILIZAR CON PRECAUCIÓN EXTREMA PARA
EVITAR ACCIDENTES DE AUTOINYECCIÓN Y SEGUIR LAS INSTRUCCIONES
DE ADMINISTRACIÓN Y LAS INDICACIONES SIGUIENTES DE FORMA
PRECISA**

- Este producto sólo debería ser administrado por un veterinario;
- no transportar nunca una jeringuilla cargada con Micotil unida a la aguja. La aguja debe acoplarse a la jeringuilla únicamente para cargar ésta o para administrar la inyección. Mantener la jeringuilla y la aguja separadas en cualquier otro momento;
- no utilizar equipos de inyección automática;
- asegurarse de que el animal está debidamente sujeto, incluidos los que se encuentran cerca;
- no trabajar en solitario cuando utilice Micotil;
- en caso de inyección en humanos, SOLICITAR ASISTENCIA MÉDICA INMEDIATAMENTE y conservar el vial o el prospecto. Aplicar una compresa fría (no hielo directamente) en el punto de inyección.

Advertencias de seguridad adicionales para la persona que manipula el producto:

- evitar el contacto con los ojos.
- puede producir sensibilización cutánea. Lavarse las manos después de utilizar el producto.

NOTA PARA EL MÉDICO

LA INYECCIÓN DE ESTE FÁRMACO EN HUMANOS PUEDE TENER CONSECUENCIAS FATALES

El sistema cardiovascular es el más afectado por la toxicidad, que puede ser debida al bloqueo del canal de calcio. La administración intravenosa de cloruro de calcio sólo debería considerarse si existe la confirmación positiva de exposición a tilmicosina.

En estudios con perros, la tilmicosina produjo efectos inotrópicos negativos que derivaron en taquicardia, y una reducción de la presión arterial sistémica y del pulso.

NO ADMINISTRAR ADRENALINA NI ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS COMO EL PROPRANOLOL.

En cerdos, la mortalidad inducida por tilmicosina se ve potenciada por la adrenalina.

En perros, el tratamiento intravenoso con cloruro de calcio mostró un efecto positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo y algunas mejoras en la presión vascular y la taquicardia.

Los datos preclínicos y un informe clínico aislado indican que la infusión de cloruro de calcio puede ayudar a invertir los cambios inducidos por tilmicosina en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en humanos.

También debe considerarse la administración de dobutamina debido a sus efectos inotrópicos positivos, aunque no influye en la taquicardia.

Puesto que la tilmicosina permanece en los tejidos durante varios días, se debe monitorizar cuidadosamente el sistema cardiovascular y suministrar tratamiento de apoyo.

Se recomienda a los médicos que traten a pacientes expuestos a este compuesto que soliciten asesoramiento al servicio de información del Centro Nacional de Toxicología en el número de teléfono: *(indíquese aquí el número de teléfono del centro)*.

En la sección 4.9 “Posología y forma de administración”

Método de administración:

Extraer la dosis requerida del vial y separar la jeringuilla de la aguja. Si se va a tratar a un grupo de animales, dejar la aguja en el vial para la extracción de las siguientes dosis. Sujetar al animal e insertar una aguja distinta subcutáneamente en el punto de inyección. Se recomienda inyectar bajo la piel, detrás de la espalda y sobre las costillas. Acoplar la jeringuilla a la aguja e inyectar en la base del pliegue cutáneo. No inyectar más de 20 ml en un mismo punto de inyección.

En la sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”

Tras la administración oral o parenteral de tilmicosina, el principal órgano de destino de la toxicidad es el corazón. Los principales efectos cardíacos son el aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) y la reducción de la contractilidad (inotropía negativa). La toxicidad cardiovascular puede deberse al bloqueo del canal de calcio.

En perros, el tratamiento con CaCl_2 mostró un efecto positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo tras la administración de tilmicosina y algunos cambios en la presión vascular y la frecuencia cardíaca.

La dobutamina contrarrestó parcialmente los efectos inotrópicos negativos inducidos por la tilmicosina en perros. Los antagonistas beta-adrenérgicos, como el propranolol, agravaron la inotropía negativa de tilmicosina en perros.

En cerdos, la inyección intramuscular de 10 mg de tilmicosina/kg provocaron un aumento de la respiración, emesis y convulsiones; la administración de 20 mg/kg tuvo consecuencias fatales en 3 de 4 cerdos, y la administración de 30 mg/kg provocó la muerte de los 4 cerdos estudiados. La inyección intravenosa de 4,5 a 5,6 mg de tilmicosina/kg seguida de la inyección intravenosa de 1 ml de epinefrina (1/1000) entre 2 y 6 veces produjo la muerte de los 6 cerdos inyectados. Todos los cerdos a los que se administró entre 4,5 y 5,6 mg de tilmicosina/kg por vía intravenosa sin epinefrina sobrevivieron. Estos resultados sugieren que la epinefrina intravenosa puede estar contraindicada.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para uso exclusivo de un veterinario.

Además, los aspectos modificados del Resumen de las Características del Producto deben incorporarse al etiquetado y al prospecto del producto según se indica a continuación.

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE DE CARTÓN EXTERIOR – TODOS LOS TAMAÑOS DE ENVASE AUTORIZADOS

7. MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Modo de administración:

Extraer la dosis requerida del vial y separar la jeringuilla de la aguja. Si se va a tratar a un grupo de animales, dejar la aguja en el vial para la extracción de las siguientes dosis. Sujetar al animal e insertar una aguja distinta subcutáneamente en el punto de inyección. Se recomienda inyectar bajo la piel, detrás de la espalda y sobre las costillas. Acoplar la jeringuilla a la aguja e inyectar en la base del pliegue cutáneo. No inyectar más de 20 ml en un mismo punto de inyección.

Ganado ovino

No administrar a corderos que pesen menos de 15 kg, ya que existe un riesgo real de toxicidad por sobredosis. Es importante pesar con exactitud a los corderos para evitar la sobredosificación. La utilización de una jeringuilla de 2 ml o menos contribuye a una dosificación precisa.

9. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Advertencias de seguridad para la persona que manipula el producto:

Un recuadro con fondo amarillo, en el que figure el siguiente texto:

**LA INYECCIÓN DE ESTE FÁRMACO EN HUMANOS PUEDE TENER
CONSECUENCIAS FATALES – UTILIZAR CON PRECAUCIÓN EXTREMA PARA
EVITAR ACCIDENTES DE AUTOINYECCIÓN Y SEGUIR LAS INSTRUCCIONES
DE ADMINISTRACIÓN Y LAS INDICACIONES SIGUIENTES DE FORMA
PRECISA**

- Este producto sólo debería ser administrado por un veterinario;
- no transportar nunca una jeringuilla cargada con Micotil unida a la aguja. La aguja debe acoplarse a la jeringuilla únicamente para cargar ésta o para administrar la inyección. Mantener la jeringuilla y la aguja separadas en cualquier otro momento;
- no utilizar equipos de inyección automática;
- asegurarse de que el animal está debidamente sujeto, incluidos los que se encuentran cerca;
- no trabajar en solitario cuando utilice Micotil;
- en caso de inyección en humanos, SOLICITAR ASISTENCIA MÉDICA INMEDIATAMENTE y conservar el vial o el prospecto. Aplicar una compresa fría (no hielo directamente) en el punto de inyección.

Advertencias de seguridad adicionales para la persona que manipula el producto:

- Evitar el contacto con los ojos.
- Puede producir sensibilización cutánea. Lavarse las manos después de utilizar el producto.

NOTA PARA EL MÉDICO:

Para más información, véase el etiquetado del envase interior o el prospecto.

13. LA MENCIÓN «USO EXCLUSIVO VETERINARIO» Y CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y UTILIZACIÓN

Únicamente para uso veterinario. Sólo debe suministrarse bajo prescripción veterinaria.

Para uso exclusivo de un veterinario.

DATOS QUE DEBEN FIGURAR EN EL ENVASE PRIMARIO

ETIQUETADO DEL ENVASE PRIMARIO (VIAL) – TODOS LOS TAMAÑOS DE ENVASE AUTORIZADOS

7. MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar el producto.

9. ADVERTENCIAS ESPECIALES

En la cara exterior de la etiqueta adhesiva.

Advertencias de seguridad para la persona que manipula el producto:

Un recuadro con fondo amarillo, en el que figure el siguiente texto:

LA INYECCIÓN DE ESTE FÁRMACO EN HUMANOS PUEDE TENER CONSECUENCIAS FATALES – UTILIZAR CON PRECAUCIÓN EXTREMA PARA EVITAR ACCIDENTES DE AUTOINYECCIÓN Y SEGUIR LAS INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN Y LAS INDICACIONES SIGUIENTES DE FORMA PRECISA

- Este producto sólo debería ser administrado por un veterinario;
- no transportar nunca una jeringuilla cargada con Micotil unida a la aguja. La aguja debe acoplarse a la jeringuilla únicamente para cargar ésta o para administrar la inyección. Mantener la jeringuilla y la aguja separadas en cualquier otro momento;
- no utilizar equipos de inyección automática;
- asegurarse de que el animal está debidamente sujeto, incluidos los que se encuentran cerca;
- no trabajar en solitario cuando utilice Micotil;
- en caso de inyección en humanos, SOLICITAR ASISTENCIA MÉDICA INMEDIATAMENTE y conservar el vial o el prospecto. Aplicar una compresa fría (no hielo directamente) en el punto de inyección.

Advertencias de seguridad adicionales para la persona que manipula el producto:

- Evitar el contacto con los ojos.
- Puede producir sensibilización cutánea. Lavarse las manos después de utilizar el producto.

NOTA PARA EL MÉDICO:

Para más información, véase el etiquetado del envase interior o el prospecto.

NOTA PARA EL MÉDICO

LA INYECCIÓN DE ESTE FÁRMACO EN HUMANOS PUEDE TENER CONSECUENCIAS FATALES

El sistema cardiovascular es el más afectado por la toxicidad, que puede ser debida al bloqueo del canal de calcio. La administración intravenosa de cloruro de calcio sólo debería considerarse si existe la confirmación positiva de exposición a tilmicosina.

En estudios con perros, la tilmicosina produjo efectos inotrópicos negativos que derivaron en taquicardia, y una reducción de la presión arterial sistémica y del pulso.

NO ADMINISTRAR ADRENALINA NI ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS COMO EL PROPRANOLOL.

En cerdos, la mortalidad inducida por tilmicosina se ve potenciada por la adrenalina.

En perros, el tratamiento intravenoso con cloruro de calcio mostró un efecto positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo y algunas mejoras en la presión vascular y la taquicardia.

Los datos preclínicos y un informe clínico aislado indican que la infusión de cloruro de calcio puede ayudar a invertir los cambios inducidos por tilmicosina en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en humanos.

También debe considerarse la administración de dobutamina debido a sus efectos inotrópicos positivos, aunque no influye en la taquicardia.

Puesto que la tilmicosina permanece en los tejidos durante varios días, se debe monitorizar cuidadosamente el sistema cardiovascular y suministrar tratamiento de apoyo.

Se recomienda a los médicos que traten a pacientes expuestos a este compuesto que soliciten asesoramiento al servicio de información del Centro Nacional de Toxicología en el número de teléfono: *(indíquese aquí el número de teléfono del centro)*.

13. LA MENCIÓN «USO EXCLUSIVO VETERINARIO» Y CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y UTILIZACIÓN

Únicamente para uso veterinario. Sólo debe suministrarse bajo prescripción veterinaria.

Para uso exclusivo de un veterinario.

B. PROSPECTO

PROSPECTO

8. DOSIFICACIÓN PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Modo de administración:

Extraer la dosis requerida del vial y separar la jeringuilla de la aguja. Si se va a tratar a un grupo de animales, dejar la aguja en el vial para la extracción de las siguientes dosis. Sujetar al animal e insertar una aguja distinta subcutáneamente en el punto de inyección. Se recomienda inyectar bajo la piel, detrás de la espalda y sobre las costillas. Acoplar la jeringuilla a la aguja e inyectar en la base del pliegue cutáneo. No inyectar más de 20 ml en un mismo punto de inyección.

9. RECOMENDACIÓN PARA UNA ADMINISTRACIÓN CORRECTA

Ganado ovino

No administrar a corderos que pesen menos de 15 kg, ya que existe un riesgo real de toxicidad por sobredosis. Es importante pesar con exactitud a los corderos para evitar la sobredosificación. La utilización de una jeringuilla de 2 ml o menos contribuye a una dosificación precisa.

12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Advertencias de seguridad para la persona que manipula el producto:

Un recuadro con fondo amarillo, en el que figure el siguiente texto:

LA INYECCIÓN DE ESTE FÁRMACO EN HUMANOS PUEDE TENER CONSECUENCIAS FATALES – MANEJAR CON PRECAUCIÓN EXTREMA PARA EVITAR ACCIDENTES DE AUTOINYECCIÓN Y SEGUIR LAS INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN Y LAS INDICACIONES SIGUIENTES DE FORMA PRECISA

- Este producto sólo debería ser administrado por un veterinario;
- no transportar nunca una jeringuilla cargada con Micotil unida a la aguja. La aguja debe acoplarse a la jeringuilla únicamente para cargar ésta o para administrar la inyección. Mantener la jeringuilla y la aguja separadas en cualquier otro momento;
- no utilizar equipos de inyección automática;
- asegurarse de que el animal está debidamente sujeto, incluidos los que se encuentran cerca;
- no trabajar en solitario cuando utilice Micotil;
- en caso de inyección en humanos, SOLICITAR ASISTENCIA MÉDICA INMEDIATAMENTE y conservar el vial o el prospecto. Aplicar una compresa fría (no hielo directamente) en el punto de inyección.

Advertencias de seguridad adicionales para la persona que manipula el producto:

- Evitar el contacto con los ojos.
- Puede producir sensibilización cutánea. Lavarse las manos después de utilizar el producto.

NOTA PARA EL MÉDICO

LA INYECCIÓN DE ESTE FÁRMACO EN HUMANOS PUEDE TENER CONSECUENCIAS FATALES

El sistema cardiovascular es el más afectado por la toxicidad, que puede ser debida al bloqueo del canal de calcio. La administración intravenosa de cloruro de calcio sólo debería considerarse si existe la confirmación positiva de exposición a tilmicosina.

En estudios con perros, la tilmicosina produjo efectos inotrópicos negativos que derivaron en taquicardia, y una reducción de la presión arterial sistémica y del pulso.

NO ADMINISTRAR ADRENALINA NI ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS COMO EL PROPRANOLOL.

En cerdos, la mortalidad inducida por tilmicosina se ve potenciada por la adrenalina.

En perros, el tratamiento intravenoso con cloruro de calcio mostró un efecto positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo y algunas mejoras en la presión vascular y la taquicardia.

Los datos preclínicos y un informe clínico aislado indican que la infusión de cloruro de calcio puede ayudar a invertir los cambios inducidos por tilmicosina en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en humanos.

También debe considerarse la administración de dobutamina debido a sus efectos inotrópicos positivos, aunque no influye en la taquicardia.

Puesto que la tilmicosina permanece en los tejidos durante varios días, se debe monitorizar cuidadosamente el sistema cardiovascular y suministrar tratamiento de apoyo.

Se recomienda a los médicos que traten a pacientes expuestos a este compuesto que soliciten asesoramiento al servicio de información del Centro Nacional de Toxicología en el número de teléfono: *(indíquese aquí el número de teléfono del centro)*.

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Tras la administración oral o parenteral de tilmicosina, el principal órgano de destino de la toxicidad es el corazón. Los principales efectos cardíacos son el aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) y la reducción de la contractilidad (inotropía negativa). La toxicidad cardiovascular puede deberse al bloqueo del canal de calcio.

En perros, el tratamiento con CaCl_2 mostró un efecto positivo en el estado inotrópico del ventrículo izquierdo tras la administración de tilmicosina y algunos cambios en la presión vascular y la frecuencia cardíaca.

La dobutamina contrarrestó parcialmente los efectos inotrópicos negativos inducidos por la tilmicosina en perros. Los antagonistas beta-adrenérgicos, como el propranolol, agravaron la inotropía negativa de tilmicosina en perros.

En cerdos, la inyección intramuscular de 10 mg de tilmicosina/kg provocaron un aumento de la respiración, emesis y convulsiones; la administración de 20 mg/kg tuvo consecuencias fatales en 3 de 4 cerdos, y la administración de 30 mg/kg provocó la muerte de los 4 cerdos estudiados. La inyección intravenosa de 4,5 a 5,6 mg de tilmicosina/kg seguida de la inyección intravenosa de 1 ml de epinefrina (1/1000) entre 2 y 6 veces produjo la muerte de los 6 cerdos inyectados. Todos los cerdos a los que se administró entre 4,5 y 5,6 mg de tilmicosina/kg por vía intravenosa sin epinefrina sobrevivieron. Estos resultados indican que la epinefrina intravenosa puede estar contraindicada.