BOLETIN INFORMATIVO Nº8

CERIVASTATINA: se retira del mercado mundial

Centro de Información sobre Medicamentos

Dpto de Farmacia - Facultad de Cs. Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

   Caffaratti, M. - Correa Salde, V. - Solá, N.

**- *Septiembre 2001*-**

**Contenidos:**

**INTRODUCCIÓN**

**FARMACOVIGILANCIA**

**QUÉ DEBEN HACER LOS PACIENTES**

**QUÉ ES LA RABDOMIOLISIS Y CÓMO SE DETECTA**

**OTROS MEDICAMENTOS CAUSANTES DE RABDOMIOLISIS**

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS GENERALES**

**INTRODUCCIÓN**

Bayer retiró voluntariamente del mercado mundial la Cerivastatina (excepto de Japón) debido a las notificaciones de debilidad muscular, rabdomiolisis y muertes asociadas a ella, durante el periodo de postcomercialización.[[i]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn1" \o ")

Por definición, la rabdomiolisis es un síndrome causado por injuria en el músculo esquelético y la resultante liberación del contenido de las células musculares (mioglobina, potasio, fosfato, etc.) dentro del plasma.[[ii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn2" \o ")

**La rabdomiolisis es un efecto adverso serio, potencialmente fatal de todas las estatinas, incluyendo la cerivastatina.** Ésto puede ocurrir con la monoterapia de estatinas, aunque los riesgos parecen incrementarse significativamente con el uso concomitante de gemfibrozilo[[iii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn3" \o ") o cuando es utilizada en altas dosis o en pacientes ancianos.i

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) anunció el día 8 de agosto de 2001 que Bayer retiró del mercado voluntariamente el medicamento Baycol (cerivastatina) La FDA está de acuerdo y sostiene esta desición.i

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médicas (ANMAT), ha resuelto suspender la comercialización y el uso de la cerivastatina (Braxan y Lipobay).[[iv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn4" \o ")

**FARMACOVIGILANCIA**

En Argentina, la ANMAT, en la Disposición Nº 4236 con fecha 08 de Agosto de 2001, ha resuelto suspender la comercialización y el uso de todas las especialidades que contengan como principio activo CERIVASTATINA, considerando tanto las comunicaciones internacionales de efectos adversos graves asociados a este medicamento como lo expuesto por la FDA y los laboratorios titulares de especialidades medicinales que la contienen.iv

En Estados Unidos la FDA en un comunicado del 08 de agosto de 2001 da a conocer que la División Farmacéutica de Bayer retiró voluntariamente el medicamento Baycol (cerivastatina) del mercado debido a los reportes de algunos casos fatales de rabdomiolisis.

Baycol (cerivastatina), fue inicialmente aprobada en los Estados Unidos en 1997, como un hipocolesterolemiante del grupo de las estatinas.

Mientras que todas las estatinas han sido asociadas con reportes muy raros de rabdomiolisis, los casos de rabdomiolisis fatales asociados al uso de Baycol han sido significativamente más frecuentes; en especial cuando es utilizado en altas dosis, en pacientes ancianos, y particularmente, en combinación con gemfibrozilo.

La FDA ha revisado los reportes de 31 muertes en Estados Unidos debidos a rabdomiolisis severa asociada con el uso de Baycol, 12 de las cuales involucraron el uso concomitante con gemfibrozilo.i

Japón no esta afectado por la retirada de Baycol/Lipobay porque Gemfibrozil no se comercializa en ese país.[[v]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn5" \o ")

Anteriormente la FDA publicó el 26 de Junio, una notificación de Bayer en la que se anunciaba que esta firma ha realizado cambios voluntarios a la información de prescripción del Baycol (cerivastatina) para brindar a los prescriptores y a los pacientes una guía más específica para iniciar el tratamiento con el producto y reducir el riesgo de miopatia y rabdomiolisis.

En ella se incluye el remarcado de la recomendación de **comenzar las dosis con 0,4 mg** una vez por día y realizar determinaciones de lipidos a las cuatro semanas, momento en que se ajustaran las dosis en base a la respuesta del paciente, siendo **el rango de dosis recomendado entre 0,2 a 0,8 mg**. En las precauciones se recuerda que comenzar las dosis por encima de 0,4 mg incrementa el riesgo de miopatia y rabdomiolisis, lo que se informa también en la sección dirigida al paciente.

Recuerda también, que el uso de cerivastatina asociado a gemfibrozil esta contraindicado en cualquier caso, debido al riesgo de rabdomiolisis.[[vi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn6" \o ")

No obtante actualmente Bayer reconoce que a una dosis de 0.8 mg de Baycol solo, ya se observa un incremento del porcentaje de reportes de rabdomiolisis.iii

En España, la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo, el 30 de mayo de 2001 denunció que el Sistema Español de Farmacovigilancia ha registrado hasta la fecha **34 casos de rabdomiolisis** asociados a cerivastatina. En el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo.

Aunque la rabdomiolisis es una reacción adversa bien conocida asociada al uso de las estatinas, el número de rabdomiolisis recogidas en España a través de la notificación espontánea para cerivastatina es superior al recogido para otras estatinas.[[vii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn7" \o ")

El 2 de julio de 2001 esta Agencia Española - en el marco de un procedimiento coordinado con el resto de Autoridades Reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea- ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en las fichas técnicas y prospectos de las especialidades farmacéuticas formuladas con cerivastatina.

Las modificaciones más relevantes que se introducen ahora son las siguientes:

1º) Se incluye como **contraindicación absoluta la administración concomitante de cerivastatina y gemfibrozilo** ya que aumenta **fuertemente** el riesgo de aparición de rabdomiólisis, reacción adversa grave.

2º) **El comienzo del tratamiento debe realizarse con una dosis de 100 mcg (0,1 mg) al día.**La escalada de dosis debe hacerse de forma gradual, mediante incrementos de 100 mcg, separados por intervalos de al menos un mes, y **sin sobrepasar nunca la dosis de 400 microgramos diarios (0,4 mg).** Los tratamientos deben ser ajustados individualmente, de forma que el paciente reciba la mínima dosis efectiva.

3º) Dado que la rabdomiólisis es una reacción dosis-dependiente, debe considerarse con especial atención la administración conjunta de fármacos que aumenten sus niveles plasmáticos (ciclosporina, antibióticos macrólidos, antifúngicos imidazólicos) u otros fármacos con capacidad de inhibir la actividad del isoenzima hepático CYP3A4, tales como nefazodona, ácido valproico y ciertos antirretrovirales (ritonavir, indinavir, amprenavir).[[viii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn8" \o ")

*Cabe destacar que la modificación de la información de prospecto realizada en Estados Unidos (el 26 de junio de 2001) sugiere comenzar con una dosificación de 400 mcg, con un rango terapéutico de 200 a 800 mcg, mientras que sólo una semana después (el 2 de julio de 2001) en España se sugería empezar con 100 mcg no sobrepasando nunca los 400 mcg diarios.*

El 8 de agosto de 2001, La Agencia Española del Medicamento, a solicitud del laboratorio farmacéutico Bayer, S.A., suspende temporalmente la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen el principio activo cerivastatina.[[ix]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn9" \o ")

En un trabajo publicado en Australia se informa que la cerivastatina fue el quinto inhibidor de la reductasa HMG-CoA comercializado en este país.

Hasta enero de 2001 el Comité de Reacciones Adversas a Medicamentos Australiano (ADRAC) había recibido un total de 95 informes asociados a cerivastatina de los cuales 17 (18%) describían rabdomiólisis. Ésto puede compararse con las otras estatinas, para las cuales el porcentaje varía entre 0.3 a 1.2%.

Los 17 casos de rabdomiólisis asociados a cerivastatina se produjeron entre la primer semana y los 18 meses de tratamiento, aunque la mayoría ocurrieron durante el primer mes de tratamiento. Siete de los 15 casos en los cuales constaban los datos de dosificación ocurrieron con dosis diarias de 400 mcg o mayores y en dos casos la reacción se produjo poco después de aumentar la dosis a 800 mcg por día.

De particular interés resulta el hecho que 10 de los 17 pacientes tomaban gemfibrozil concomitantemente.[[x]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn10" \o ")

**¿QUÉ DEBEN HACER LOS PACIENTES QUE ESTÁN UTILIZANDO CERIVASTATINA?**

La Agencia Española del Medicamento cree importante recordar a los profesionales sanitarios que deben informar al paciente de este riesgo, advirtiéndole de que, en caso de presentar dolor o debilidad muscular sin otra causa aparente, debe ponerse en contacto sin tardanza con su médico. Una elevación significativa de la CPK (por ejemplo, superior en cinco veces el valor límite normal) sugiere la existencia de lesión muscular y, por tanto, precisaría la retirada inmediata del tratamiento y un control estrecho de su evolución.viii

Como consecuencia de la suspensión, las empresas proveedoras de las citadas especialidades farmacéuticas cesarán en la comercialización de las mismas con carácter inmediato. Habida cuenta de la existencia de pacientes en tratamiento con cerivastatina, se debe recomendar que se dirijan al médico para que éste lo sustituya por otro medicamento.ix

**¿QUÉ ES LA RABDOMIOLISIS Y CÓMO SE DETECTA?**

La rabdomiolisis es una condición que resulta de la ruptura de la célula muscular y de la liberación del contenido de la célula muscular dentro del torrente sanguineo. Los síntomas de la rabdomiolisis incluyen dolor muscular, debilidad, malasia, fiebre, orina oscura, náuseas y vómitos. El dolor puede involucrar grupos específicos de músculos o puede ser generalizado

Más frecuentemente los grupos musculares involucrados son las pantorrillas y la parte inferior de la espalda; sin embargo algunos pacientes no han reportado síntomas de daño muscular. En raros casos el daño muscular es tan severo que los pacientes desarrollan falla renal y fallo orgánico, los cuales pueden ser fatales.i

La Rabdomiólisis - desintegración del músculo esquelético – es una causa importante de insuficiencia renal aguda. Muchos medicamentos pueden causarla (Ver cuadro).

Ocurre insuficiencia renal aguda en cerca de un tercio de los casos y suele guardar relación con hipercalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia y, en las etapas iniciales, hipocalcemia, afecciones más pronunciadas que en otras clases de insuficiencia renal aguda.

Otras complicaciones de la rabdomiólisis aguda pueden guardar relación con los efectos sistémicos de la liberación de elementos musculares a la circulación, por ejemplo, arritmias cardíacas causadas por hipercalemia y coagulación  intravascular generalizada.

Entre los factores que predisponen a una mayor posibilidad de rabdomiólisis cabe citar deshidratación, fiebre, aumento de la masa muscular, acidosis e inanición que agota las reservas de energía muscular.

El tratamiento debe basarse en cuidado de apoyo con suma atención al equilibrio de líquidos. Se puede necesitar diálisis temporalmente si la insuficiencia renal es grave.[[xi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn11" \o ")

OTROS MEDICAMENTOS CAUSANTES DE RABDOMIOLISISxi

|  |  |
| --- | --- |
| **Clase** | **Ejemplos** |
| Analgésicos | Opiáceos, como diamorfina  Algunos antiinflamatorios no esteroides |
| Estimulantes de abuso | Cocaína  Anfetamina y sus derivados (3,4-metilendioximetanfetamina, MDMA, “éxtasis”) fenciclidina (pcp) |
| Hipnóticos | Barbitúricos  Benzodiazepinas |
| Neurolépticos | Fenotiazinas y butirofenonas |
| Agentes reductores de lípidos | Inhibidores de la reductasa de la hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG CoA)(estatinas) derivados del ácido fíbrico (fibratos) |
| Broncodilatadores | Agonistas de los receptores adrenérgicos beta2  Inhibidores de la fosfodiesterasa |
| Inmunosupresores | Ciclosporina A  Tacrolimus |
| Ciertos anestésicos y bloqueadores neuromusculares | Enflurano  Succinilcolina |
| Medicamentos causantes de hipocaliemia | Diuréticos y laxantes  Anfotericina  Carbenoxolona  Regaliz |
| Algunos antibióticos | Macrólidos |
| Alcohol |  |
| Venenos | Tolueno  Monóxido de carbono  Venenos y sustancias tóxicas de origen animal, hierbas medicinales. |

**CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**

   **DENOMINACIÓN QUÍMICA****[[xii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn12" \o ")**

Acido [S-[R\*,S\*-(E)]]-7-[4-(4-fluorofenil)-5-metoxifenil)-5-metoximetil)-2,6bis(1-metiletil)-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico.

   **COMPOSICIÓN CUANTITATIVA**xiiH 7.46% C 67.96% N 3,05 O 17.41% F 4.13%

   **FÓRMULA EMPÍRICA**xiiC26H34FNO5

   **PESO MOLECULAR**xii459,55

   **ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS**

Inhibidor de la hidroximetil-glutaril-CoA reductasa, inhibidor de la síntesis de colesterol, hipolipemiante.xii

   **ACCIÓN Y MECANISMO**

Hipolipemiante. Es un enantiómero puro que reduce marcadamente los niveles plasmáticos de colesterol total y de LDL. También disminuye los niveles de triglicéridos e incrementa los de HDL. Actúa inhibiendo la síntesis hepática de colesterol, al bloquear el enzima betaHidroxi- betaMetilGlutaril-Coenzima A (HMG-CoA) implicada en la síntesis del ácido mevalónico, precursor metabólico del colesterol. Como resultado de la disminución de la síntesis de colesterol hay un incremento del número de receptores de LDL tanto a nivel hepático como extrahepático, así como del catabolismo de LDL.xii

   **FARMACOCINETICA**

Vía (Oral): La biodisponibilidad oral es del 60%. Se absorbe rápidamente y casi por completo, alcanzando la concentración sérica máxima al cabo de 2-3 horas. Los alimentos no modifican la absorción oral. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 99.5%. El volumen de distribución (Vd) es de 0.3 l/kg. Es metabolizado extensamente en el hígado a través del citocromo P450 (entre otros la isoenzima CYP3A4), dando lugar a tres metabolitos con actividad farmacológica similar a la del fármaco de origen, se excreta completamente metabolizado, el 70% con heces y el resto con la orina. La semivida de eliminación es de 2-3 h. xii

   **INDICACIONES**

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (colesterol total y LDL colesterol), junto con medidas no farmacológicas (dieta, ejercicio, reducción de peso, etc).xii

   **POSOLOGÍA**

Adultos, oral: - Hipercolesterolemia: Inicialmente, 0.1 mg/24 h con la cena o al acostarse, en caso necesario incrementar cada 4 semanas a razón de 0.1 mg, hasta una dosis máxima de 0.3 mg/24 h en una sola toma. El efecto máximo se evidencia a las cuatro semanas. - Combinación de cerivastatina con resinas de intercambio iónico: Este medicamento deberá administrarse 1 hora antes ó 4 horas después de la resina para evitar una posible reducción de la absorción oral. - Insuficiencia renal y en ancianos: Iniciar con la dosis menor (0.1 mg/24 h). En insuficiencia renal dosis superiores a 0.2 mg/24 h requieren control clínico. - Niños: ausencia de experiencia clínica. Uso no recomendado. - Normas para la correcta administración: tomar preferentemente en dosis única durante la cena o al acostarse.xii

   **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

|  |  |
| --- | --- |
| Alcoholismo  Alergia a la Cerivastatina  Ancianos  Cirugía mayor  Desequilibrio electrolítico  Embarazo  Enfermedad hepática  Enfermedad renal  Enfermedades Endócrinas | Hipersensibilidad al manitol  Hipotensión  Infección  Lactancia  Miopatía  Mujeres ancianas  Niños  Rabdomiolisis  Trauma[[xiii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn13" \o ") xii |

Efectos musculares: *Se han asociado casos de rabdomiolisis y fallo renal con el uso de fármacos hipolipemiantes tales como fibratos y estatinas (1 caso/100.000 tratados año), más frecuente en pacientes con insuficiencia renal y posiblemente hipotiroidismo. La administración concomitante de fibratos y estatinas, o de estas con ciclosporina, puede incrementar el riesgo de toxicidad muscular. Suspender la medicación si hay elevación marcada (>10 veces el límite superior normal) de creatina fosfoquinasa (CPK) o sospecha de miopatía.*xii

   **INTERACCIONES/INTERFERENCIAS ANALÍTICAS**

|  |  |
| --- | --- |
| Alimentos (Jugo de pomelo)  Antiretrovirales inhibidores de proteasa  Ciclosporina  Cimetidina  Claritromicina  Clorfibrato  Colestipol  Colestiramina  Danazol  Derivados del ácido fíbirco  Diltiazem  Doxiciclina  Eritromicina  Espironolactona | Estatinas (lovastatina)  Fenitoína  Fenofibrato  Fluconazol  Fosfenitoina  Itraconazol  Ketoconazol  Levaduras  Miconazol  Mifepristona, RU-486  Nafazodona  Niacina, Niacinamida  Verapamiloxii xiii |

Además existen datos clínicos con otras estatinas (fluvastatina, lovastatina), de las siguientes interacciones: - Anticoagulantes (warfarina): potenciación de la acción y/o toxicidad del anticoagulante, con riesgo de hemorragia, debido a una inhibición de su metabolismo hepático. - Hormonas tiroideas (levotiroxina): variaciones imprevisibles en los niveles y actividad de la hormona tiroidea. Se ha sugerido que el efecto potenciador de la tiroxina puede ser causado por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y el efecto inhibidor por interferencia en los procesos de absorción y/o eliminación. - Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): disminución de los niveles plasmáticos de la estatina, con inhibición de su efecto, por disminución de su absorción oral al unirse a la resina de intercambio iónico en la luz intestinal. Este medicamento puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas: - Sangre: aumento (biológico) de transaminasas y de creatina fosfoquinasa.xii

    **EFECTOS ADVERSOS**

Las reacciones adversas más características son: - Respiratorias: sinusitis (3.8%), rinitis y tos (1.8%), síndrome gripal (1.4%). - Osteomusculares: Mialgia (1.2%), artralgia (0.7%), dolor de espalda (0.5%. Incremento de los valores de creatin-fosfoquinasa (CPK), al menos 2 veces el valor normal. - Digestivas: dolor abdominal (0.8%). - Neurologicas/psicológicas: cefalea (9%), insomnio (1.6%). - Hepáticas: aumento de transaminasa. El 0.5% presentó elevaciones significativas (>3 veces el LSN). Otros efectos adversos comunicados tras el uso de estatinas fueron: erupción exantemática y/o prurito; flatulencia, diarrea y/o estreñimiento, náuseas, dispepsia; visión borrosa, hiperacidez gástrica, alteraciones del gusto, anorexia, ictericia colestática, vómitos, estomatitis, mareos, ansiedad; rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda, principalmente junto con gemfibrozilo; cataratas, reacción anafiláctica, lupus eritematoso sistémico. *El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de miopatía (mialgia y/o miastenia, calambres musculares, etc), o un notable incremento de los valores de creatin-fosfoquinasa, o de los valores de transaminasas, principalmente de SGPT, 3 veces superior al valor normal máximo, después de notificarlo al médico.***xii**

    **ADVERTENCIAS ESPECIALES**

El uso de cerivastatina debe realizarse conjuntamente con medidas de carácter dietético, para reducir el consumo de colesterol y grasas saturadas. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al especialista en caso de que se produzcan manifestaciones posiblemente relacionadas con una miopatía durante el tratamiento (dolor y/o debilidad muscular, calambres musculares, etc). Es importante evaluar con anterioridad y de forma periódica (cada 4 a 6 semanas) durante el tratamiento, los niveles de transaminasas en el paciente. Asimismo, es preceptivo valorar periódicamente la función hepática y acudir al menos una vez al año al oculista, a fin de determinar el posible, aunque muy hipotético, riesgo de cataratas.**xii**

   **EMBARAZO**

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la síntesis de colesterol y, posiblemente, la de algunos precursores de su biosíntesis, lo que podría derivar en toxicidad fetal. Las mujeres en edad fértil deberán adoptar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y un mes después de su finalización. Se ha observado toxicidad fetal en animales con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Uso contraindicado. xii

   **MADRES LACTANTES**

Se han detectado en leche materna de ratas concentraciones de cerivastatina y de sus metabolitos. Se desconoce si se excreta con la leche materna. Uso no recomendado. xii

   **USO EN NIÑOS**

No se ha establecido la seguridad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en la población pediátrica. No se han realizado estudios específicos en estos pacientes. Uso no recomendado.xii

   **USO EN ANCIANOS**

No se han observado problemas específicos en ancianos. Se utilizan dosis similares al adulto, no obstante, se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas y del área bajo la curva (UCM) comparadas con las obtenidas en pacientes jóvenes; relacionados según parece, con disminución de la función hepática.xii

|  |  |
| --- | --- |
| ***Tabla Nº3: Nombres Comerciales disponibles en Argentina******[[xiv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_edn14" \o ")*** | |
| ***Especialidad Medicinal (Monodroga)*** | ***Laboratorio Proveedor*** |
| *Braxan* | *Bagó* |
| *Lipobay* | *Bayer* |

**BIBLIOGRAFÍA:**

[[i]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref1" \o ") U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA TALK PAPER + August 8, 2001<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01095.html> Acceso 09/08/01

[[ii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref2" \o ")RABDOMIOLISIS<http://www.intox.org/pagesource/treatment/spanish/rabdomiolisis.htm>Acceso 23/08/01

[[iii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref3" \o ") This is the retyped text of a letter from Bayer Corporation.<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/Baycol2.htm> Acceso 14/08/01

[[iv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref4" \o ") Disposición Nº 4236 Ministerio de Salud – Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria – ANMAT. 8 de Agosto de 2001.

[[v]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref5" \o ") Correo Electrónico, 9 Aug 2001 09:28:49 –0300 Martín Cañás [macanas@netverk.com.ar](mailto:macanas@netverk.com.ar)Grupo Argentino para la Utilización Racional de los Medicamentos (GAPURMED).

[[vi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref6" \o ") U.S. Food an Drug Administration – MedWatch – The FDA Medical Products Reporting Program <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/safety01.htm#baycol> Acceso 15/08/01

[[vii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref7" \o ") Ministerio de Sanidad y Consumo – Agencia Española del MedicamentoCOMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS Ref: 2001/03 del 30 de mayo de 2001 CERIVASTATINA Y CASOS DE RABDOMIOLISIS<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina.asp> Acceso 15/08/01

[[viii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref8" \o ") Ministerio de Sanidad y Consumo – Agencia Española del MedicamentoCOMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS Ref: 2001/06 del 2 de julio de 2001 CERIVASTATINA: MODIFICACIÓN URGENTE DE FICHA TÉCNICA Y PROSPECTO <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina_new.asp> Acceso 15/08/01

[[ix]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref9" \o ") Ministerio de Sanidad y Consumo – Agencia Española del MedicamentoCOMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS Ref: 2001/07 del 8 de agosto de 2001 NOTA INFORMATIVA CERIVASTATINA: SUSPENSIÓN TEMPORAL DE LA COMERCIALIZACIÓN <http://www.msc.es/agemed/docs/circulares/circular%207-8-01.doc>Acceso 15/08/01

[[x]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref10" \o ")CERIVASTATIN AND RHABDOMYOLYSIS--AVOID GEMFIBROZIL *AUST ADVERSE DRUG REACT BULL, 20, 1, p 3, 2001* IDIS: 460122 Bibliografía citada en la CIRCULAR N° 4/2001 - CIMF Colegio de Farmacéuticos de la Prov. de Bs. As.

[[xi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref11" \o ")DRUG-INDUCED RHABDOMYOLYSIS, COLLINSON H L; WHEELER D C ADVERSE DRUG REACT BULL,  196, p 747-750, 1999 IDIS: 430429 Bibliografía citada en la CIRCULAR N° 4/2001 - CIMF Colegio de Farmacéuticos de la Prov. de Bs. As.

[[xii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref12" \o ") Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España http://www.cof.es/bot/ Búsqueda realizada el: 15/08/01

[[xiii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref13" \o ") Base de Datos: Clinical Pharmacology 2000. [http://www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com/) (Acceso restringido). Búsqueda realizada el: 15/08/01

[[xiv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/cerivastatina.htm" \l "_ednref14" \o ") Manual Farmacéutico. Nº 495. Agosto de 2001.