

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

Informe elaborado por CADIME.
Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

Sirolimus-DCI (Rapamune®, Rapamycin, AY 22989, NSC 226080, NSC 606698) Laboratorios Wyeth-Ayerst

Registrado en Estados Unidos

Presentación en solución oral: 1 mg/ml (1, 2, 5, 60 y 150 ml).

El sirolimus (SR) es un nuevo antibiótico macrólido que se ha aislado del *Streptomyces hygroscopicus*. Estructuralmente se relaciona con el tacrolimus (TA), presentando propiedades inmunosupresoras, antitumorales y antifúngicas. Ha sido aprobado por la FDA para la prevención del rechazo de órganos en pacientes sometidos a trasplantes de riñón (1-7). SR presenta un mecanismo de acción diferente al de TA y ciclosporina (CI), que consiste en bloquear la respuesta de activación de los linfocitos T y B por las citoquinas, lo cual impide la progresión y proliferación del ciclo celular; asimismo, también disminuye la producción de anticuerpos *in vitro* (1, 6, 8).

Por el momento, las características farmacocinéticas de SR no han sido bien descritas, aunque, al parecer, presenta una variabilidad muy similar a la de CI y TA. Tras su administración oral, su absorción en el tracto gastrointestinal es escasa pero rápida, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 0,7-3 horas. Los niveles de SR en sangre total se relacionan con el área bajo la curva, presentando una baja biodisponibilidad (15%). Se distribuye ampliamente en los tejidos y en los elementos formes de la sangre (principalmente en los eritrocitos). Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 3A4 y se excreta mayoritariamente por la bilis, presentando una vida media de eliminación de aproximadamente sesenta horas (1, 6, 7).

En la actualidad la mayor parte de los ensayos clínicos disponibles de SR se centran en la evaluación de su eficacia en la prevención del rechazo agudo del trasplante renal, si bien también se están realizando diversos ensayos clínicos en la prevención y tratamiento del rechazo refractario de trasplantes de otros órganos sólidos. Asimismo se están llevando a cabo estudios en animales para investigar su eficacia en distintas enfermedades autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sisté-

mico, diabetes mellitus tipo 1, artritis colagenoide y esclerosis múltiple (7).

Los resultados de dos ensayos clínicos multicéntricos (*Rapamune Global Study Group* y *Rapamune U.S. Multicenter Study*) han servido para establecer la eficacia de SR en la prevención del rechazo de órganos en pacientes sometidos a trasplante renal (administrado junto a CI y corticosteroides). En el primer ensayo, realizado en 576 pacientes, se evaluó su eficacia frente a placebo. Los resultados muestran que el porcentaje de pacientes que presentaron rechazo agudo, pérdida del injerto o que fallecieron fue 47,7% en los tratados con placebo, 30,0% en los tratados con SR (2 mg/día) y 25,6% en los tratados con SR (5 mg/día). En el segundo ensayo clínico, realizado en 719 pacientes, se evaluó la eficacia de SR frente a azatioprina. Los pacientes tratados con 2 ó 5 mg/día de SR presentaron índices más bajos de rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte a los seis meses (18,7 y 16,7%, respectivamente) que los pacientes tratados con 2-3 mg/kg/día de azatioprina (32,3%). En ambos estudios todos los grupos de pacientes presentaron aproximadamente el mismo índice de supervivencia del injerto y del paciente al año (2, 3, 6, 7).

En 11 centros europeos se ha realizado un ensayo clínico abierto en el que han participado 83 pacientes sometidos a trasplante renal de cadáver. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir SR (n = 41) o CI (n = 42) en asociación con corticosteroides y azatioprina. A los doce meses los resultados observados en ambos grupos fueron similares: supervivencia del injerto (98% SR frente al 90% CI), supervivencia del paciente (100% frente al 98%) e incidencia de rechazos agudos confirmados con biopsia (41% frente al 38%), si bien en los pacientes tratados con SR fue más elevada la incidencia de herpes simple (24% frente al 10%) y de neumonía (17% frente al 2%) (4, 7).

El perfil de seguridad de SR difiere del de otros inmunosupresores utilizados en trasplantes renales (como CI o TA), ya que, a diferencia de la CI, SR no es neurotóxico, y, a diferencia de TA, SR no es diabetogénico. Al igual que ocurre con los inmunosupresores en general, el uso prolongado de SR puede elevar el riesgo de desarrollo de procesos malignos. La mayoría de los efectos adversos asociados a SR son dosis-dependien-

tes: trombocitopenia, leucopenia e hiperlipidemia. El linfocite, una complicación quirúrgica que puede asociarse al trasplante renal, es más frecuente en los pacientes tratados con SR que en los tratados con otros inmunosupresores. Asimismo, también se han descrito artralgias, erupciones cutáneas, hipotensión, hipopotasemia, púrpura trombocitopénica y con frecuencia infecciones en mucosas por herpes simple. Por el momento los pacientes tratados con SR más azatioprina y corticosteroides no han presentado nefrotoxicidad, mientras que los tratados con SR más CI han presentado, con mayor frecuencia, elevación de los niveles plasmáticos medios de creatinina y disminución del índice de filtración glomerular (6, 7).

El SR debe administrarse asociado a CI y corticosteroides. Se recomienda una dosis de choque de 6 mg tras el trasplante, seguida de dosis diarias de 2 mg administrados por vía oral. En los pacientes con un peso inferior a 40 kg, de edad ≥ 13 años, la dosis de choque recomendada, ajustada en función de la superficie corporal, es de 3 mg/m², seguidos de dosis de mantenimiento de 1 mg/m²/día. SR se puede administrar con o sin alimentos, recomendándose diluirlo en agua o zumo de naranja en el momento de la administración, que debe ser cuatro horas después de la administración de CI, para minimizar los efectos adversos. En general se recomienda que las condiciones de administración sean siempre las mismas para disminuir la variabilidad de la absorción. No es preciso realizar determinaciones sanguíneas de SR de forma rutinaria en todos los pacientes, tan sólo en los pacientes pediátricos y en los que presentan insuficiencia hepática (3, 6, 7).

En pacientes tratados con SR la administración de fármacos que se metabolizan por la misma vía (citocromo P450) o que actúan como sustratos para esta isoenzima debería hacerse con precaución. Se han realizado diversos estudios para evaluar las interacciones de SR con otros fármacos como aciclovir, digoxina, glibenclámda, nifedipino, norgestrel y etinilestradiol, prednisona y trimetoprima-sulfametoxazol, si bien no se han detectado interacciones clínicamente significativas con ninguno de ellos. En cambio sí se han descrito interacciones de SR con diltiazem, ketoconazol o rifampicina (7).

El papel de SR en terapéutica aún no se ha establecido por completo, si bien, teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos realizados en pacientes sometidos a trasplante renal, SR puede considerarse como una nueva alternativa en la terapéutica de estos pacientes, pudiendo considerarse su uso como una estrategia terapéutica eficaz para lograr hacer un uso restringido de CI y corticosteroides. No obstante, se precisan nuevos estudios clínicos y económicos que puedan aportar más datos que permitan establecer si su uso puede suponer un ahorro del coste, posiblemente derivado de su capacidad para reducir el uso de CI y corticosteroides y, posiblemente, del aumento de la supervivencia del injerto, secundaria a una disminución de la incidencia de rechazos agudos (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sirolimus (Drug Evaluations). En: Gelman CR, et al, eds. Drugdex® Information System, vol. 103. Englewood: Micromedex Inc; 2000.
2. Sirolimus. En: Adis R&D Insight CD-ROM ADIS International®; 1999.
3. Sirolimus Approved with Renal Transplant Indication. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56:2177-8.
4. Groth CG, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation; similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Transplantation 1999; 67:1036-42.
5. Watson CJ, et al. Sirolimus; a potent new immunosuppressant for liver transplantation. Transplantation 1999; 67:505-9.
6. Sirolimus (Rapamune) for transplant rejection. Med Lett Drugs Ther 2000; 42:13-4.
7. Vasquez EM. Sirolimus: a new agent for prevention of renal allograft rejection. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57:437-48.
8. Kelly PA, et al. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. Pharmacotherapy 1997; 17:1148-56.

Exemestano (DCI) (Aromasin®) Laboratorios Pharmacia

Registrado en Estados Unidos y Gran Bretaña

Presentación: comprimidos de 25 mg (envase con 30).

El exemestano (EX) es un nuevo inhibidor selectivo de la aromatasa de tipo esteroideo indicado como medicamento de segunda elección para el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas en las que la enfermedad ha progresado después de la terapia antiestrogénica con tamoxifeno (en Estados Unidos y Gran Bretaña), o, como medicamento de tercera elección, en el mismo tipo de pacientes en las que la enfermedad ha progresado tras la terapia con antiestrogénos y con progestágenos (por ejemplo, megestrol) o con inhibidores de la aromatasa no esteroideos (en Gran Bretaña) (1, 2).

La aromatasa es la principal enzima que convierte andrógenos en estrógenos tanto en mujeres pre y postmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas el ovario es la fuente de estrógenos más importante (especialmente estradiol), mientras que en postmenopáusicas los estrógenos circulantes proceden de la conversión de andrógenos ováricos y adrenales (testosterona y androstenediona) a estrógenos (estrone y estradiol) por acción de la aromatasa en los tejidos periféricos. La privación de estrógenos mediante la inhibición de la aromatasa es un tratamiento selectivo y eficaz en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente (2, 3).

La androstenediona es el sustrato natural sobre el que actúa la aromatasa, y el EX actúa como un falso sustrato, uniéndose irreversiblemente al sitio activo de la aromatasa, causando su inactivación (efecto conocido co-

mo «inhibición por suicidio») y disminuyendo la concentración de estrógenos circulantes en postmenopáusicas. Debido a su selectividad no afecta a otras enzimas de la biosíntesis adrenal (de corticoesteroides o aldosterona) ni de otros esteroides, no siendo necesario instaurar una terapia de sustitución de glucocorticoides ni de mineralocorticoides durante el tratamiento con EX (2, 3).

La dosis recomendada es un comprimido de 25 mg al día después de una comida, debiendo continuar el tratamiento hasta que sea evidente que el tumor no progresa. Tras su administración oral se absorbe de forma rápida un 42% del EX; esta absorción se incrementa en un 40% con la ingestión de alimentos ricos en grasas. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1,2 horas en postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, mientras que en mujeres sanas el $t_{\text{máx}}$ es de 2,9 horas. El medicamento se distribuye extensamente, uniéndose en un 90% a las proteínas plasmáticas, y se metaboliza extensamente vía citocromo P-450, originando diversos metabolitos (inactivos o de menos potencia que el EX). Los niveles en plasma disminuyen polixponencialmente, estimándose que su vida media de eliminación es de veinticuatro horas, eliminándose en orina (42% en forma de metabolitos y < 1% en forma inalterada) y en heces (42%) (2, 4).

Además de los estudios destinados a establecer su pauta de dosificación y su perfil de eficacia y seguridad (5-8), los ensayos clínicos que ha evaluado su utilidad como tratamiento en pacientes con cáncer de mama —usualmente refractario a otros tratamientos farmacológicos— han puesto de manifiesto que, globalmente, el índice de respuesta objetiva (que incluye las respuestas completa y parcial) fue del 23-28%, alcanzándose estabilización de la enfermedad —durante $\geq$ seis meses— en un 19-24%. En pacientes refractarias a diversas terapias previas con EX se alcanzó una respuesta objetiva en el 7-26% y en un 11-19% se consiguió estabilizar la enfermedad (3, 6, 9).

Hasta la fecha sólo se ha publicado un estudio comparativo de EX (25 mg/día) frente a megestrol (40 mg/cuatro veces al día) realizado en 769 mujeres con cáncer de mama metastásico, en las cuales la enfermedad había progresado tras el tratamiento con tamoxifeno. Se obtuvo una respuesta objetiva ligeramente superior en las tratadas con EX (15%) que en el grupo del megestrol (12%), y adicionalmente, el EX mostró retrasar significativamente la progresión del tumor (4,7 frente a 3,8 meses con megestrol), aumentando el tiempo de supervivencia; además, el EX fue mejor tolerado e indujo menos abandonos del tratamiento (2, 3, 6).

Habitualmente es bien tolerado y sólo un 3% de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a sus efectos adversos, principalmente durante las 10 primeras semanas. Los más habituales (> 10%), que suelen ser leves o moderados, son náuseas, sofocos, fatiga, dolor y ansiedad. Con menor frecuencia (1%-10%) puede originar vértigo, cefalea, confusión, depresión, insomnio, edema, hipertensión, alopecia, exantema, prurito, dolor abdominal y vómitos, anorexia o incremento del apetito,

estreñimiento o diarrea, debilidad, artralgia, fracturas patológicas, síntomas gripales, sudoración, fiebre, infección, linfedema, tos, disnea, bronquitis, sinusitis, faringitis, y de incidencia más baja (< 1%): elevación de las transaminasas hepáticas (1-4).

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al EX, en madres lactantes y en embarazadas (categoría D, de teratogenia potencial de la FDA de Estados Unidos), ya que pueden causar daño fetal y aborto. No debe administrarse a mujeres premenopáusicas ni concomitantemente con productos que contengan estrógenos, ya que éstos interfieren con la acción farmacológica del EX. No se ha establecido su seguridad y eficacia en pediatría (1, 2).

En estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal o hepática —grave o moderada— se ha observado que se alcanza una concentración máxima tres veces superior a la observada en sujetos sanos, tras la administración de una dosis única de 25 mg. No obstante, el aumento de efectos adversos es moderado, por lo que no parece necesario ajustar la dosis; aunque, dado que se desconoce la seguridad del tratamiento crónico en este tipo de pacientes, se aconseja utilizarlo con precaución (2).

Como se ha comentado, se metaboliza extensamente vía citocromo P-450, concretamente a través del isoenzima CYP3A4, y aunque no puede excluirse una posible interacción con otros fármacos inductores de este isoenzima, en los escasos estudios realizados el EX no parece interactuar con otros medicamentos (incluido el ketoconazol) que se metabolizan también vía citocromo P-450, pero mediante otros isoenzimas (1, 2, 4).

Aunque no se han realizado ensayos comparativos frente a otros inhibidores de la aromatasas, el EX posee buena biodisponibilidad por vía oral, mientras que el formestano (también de naturaleza esteroidea) se administra por vía intramuscular (3). Frente a los de tipo esteroideo, el EX posee indudables ventajas sobre la aminoglutetimida, de peor perfil de seguridad y que debido a su acción inespecífica puede requerir la administración concomitante de glucocorticoides e incluso de mineralocorticoides (9). Frente a anastrozol y letrozol (ambos no esteroideos), las ventajas no son tan claras, ya que al igual que el EX se administran por vía oral una vez al día y el perfil de eficacia y seguridad es muy similar (3). Adicionalmente, dada la ausencia de resistencia cruzada entre inhibidores de la aromatasas esteroideos y no esteroideos, podrían utilizarse de forma secuencial o conjunta para mejorar el tratamiento antineoplásico de este tipo de cáncer (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Aromasin tablets. Pharm J 2000; 264:162.
2. Aromasin® exemestane tablets. [Citado de 15/3/2000]. Disponible en URL: http://www.pnu.com/add_product_phys.asp.
3. Exemestane is a useful second-line agent for hormone-sensitive advanced breast cancer. Drugs Ther Perspect 2000; 15:1-3.

4. Exemestane. [Citado de 15/03/2000]. Disponible en URL: <http://www.lexi.com/html/chapter/mono/hf053185.htm>.
5. Evans TRJ, et al. Phase I and endocrine study of exemestane (FCE 24304), a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women. *Cancer Res* 1992; 52:5933-9.
6. Exemestane (FCE 24304, Nikidess, Aromasin®). En: Adis R&D Insight CD-ROM ADIS International®; 1999.
7. Johannessen DC, et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1101-8.
8. Geisler J, et al. *In vivo* inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4:2089-93.
9. Jones S, et al. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:3418-25.

Dofetilida (DCI) (Tidosyn®) Laboratorios Pfizer

Registrado en Estados Unidos y Gran Bretaña
Presentación: cápsulas de 125, 250 y 500 µg.

La dofetilida (DO) es un antiarrítmico de la clase III (clasificación de Vaughn Williams) que actúa prolongando la repolarización celular mediante el aumento de la duración del potencial de acción monofásico, del intervalo QT y del período refractario efectivo (de forma dosis-dependiente) sin modificar significativamente la velocidad de conducción intracardíaca, la presión sanguínea ni los intervalos PR o QRS (1-4). DO bloquea específicamente el componente rápido de la corriente de salida de potasio (I_{Kr}), es más potente y cardiosselectivo que otros antiarrítmicos de su grupo estructuralmente relacionados y no presenta los efectos adicionales de otros antiarrítmicos (1-4). Carece de efecto inotrópico negativo (incluso ha mostrado cierto efecto positivo) y presenta cierto efecto cronotrópico negativo (dosis-dependiente) (1, 3, 4).

Tras su administración oral, su biodisponibilidad es > 90%, su concentración plasmática máxima se alcanza dos a tres horas tras su administración y el área bajo la curva aumenta linealmente de forma dosis-dependiente. Alcanza la concentración plasmática estable aproximadamente a las cuarenta y ocho horas del inicio del tratamiento, su volumen de distribución es ≈ 4 l/kg y alrededor de un 50% se elimina de forma inalterada por la orina, mientras que otro 50% se metaboliza en el hígado (metabolitos inactivos). Presenta una vida media de eliminación de siete a ocho horas y un aclaramiento sistémico de 4,7 ml/min/kg (2-5).

Las indicaciones autorizadas para la DO son: a) el tratamiento de la fibrilación y el flutter auricular persistente (conversión a ritmo sinusal normal) en pacientes

con duración del episodio arrítmico inferior a seis meses, y b) el mantenimiento, a largo plazo, del ritmo sinusal normal para prevenir las recurrencias una vez realizada la conversión: eléctrica o farmacológica (1, 2, 3, 6). En estudio preclínicos se ha estudiado también su posible utilización en el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares (taquicardia y fibrilación ventricular y taquicardia paroxística supraventricular) (2, 4, 6) y como tratamiento coadyuvante de los defibriladores cardíacos implantables (3, 4).

DO ha demostrado su eficacia antiarrítmica —en las indicaciones autorizadas— en numerosos ensayos clínicos frente a placebo, pero en los escasos estudios comparativos realizados no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas frente a otros antiarrítmicos de uso habitual en la práctica clínica —procainamida, amiodarona, flecainida, sotalol, ibutilida— (1-4, 6, 7).

Presenta un perfil de efectos adversos favorable, limitándose éstos casi exclusivamente al sistema cardiovascular (1-4). Como otros antiarrítmicos de su clase, ha mostrado actividad proarrítmica dosis-dependiente, asociándose su uso a la aparición de *torsades de pointes* (3-8%), principalmente durante los primeros dos a tres días de tratamiento y en pacientes con factores de riesgo asociados (alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal o cardíaca o prolongación previa del intervalo QT), si bien parece que éstas son autolimitantes y que a dosis terapéuticas el riesgo se reduce (1-4, 6). En cualquier caso, la repercusión clínica de su potencial proarrítmico no ha sido definitivamente establecida, toda vez que los resultados de los estudios clínicos han sido variables, siendo deseable la realización de más estudios que permitan establecer definitivamente su perfil de seguridad, especialmente a largo plazo (2-4).

La dosis óptima de DO no se ha establecido definitivamente (4), si bien, según los estudios clínicos, la dosis recomendada por vía oral oscila entre 125 y 500 µg (máximo) dos veces/día (1, 3, 6). Ésta deberá ajustarse individualizadamente, tanto al inicio del tratamiento como durante el mismo (revisión cada tres meses), en función del aclaramiento de creatinina, del intervalo QT y del funcionamiento cardíaco del paciente, controlando el ECG durante al menos los tres primeros días de tratamiento ante la posibilidad de aparición de arritmias ventriculares graves (1, 3, 4, 6, 7). Debería valorarse previamente su relación beneficio/riesgo en pacientes con intervalo QT basal prolongado, evitando su uso si éste es > 440 mseg, y en caso de intervalo basal normal reducir la dosis si éste aumenta > 15% durante el tratamiento o suspenderlo si el aumento es > 25% (1, 3, 6). En pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 35\%$) se recomienda no superar la dosis de 250 µg dos veces/día, y en caso de insuficiencia renal ajustar ésta en función del aclaramiento de creatinina. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática muy grave (1, 3, 4, 6, 7).

En ensayos clínicos preliminares DO se ha utilizado por vía intravenosa en arritmias de distinto tipo a dosis

de 1-15 µg/kg, siendo el intervalo más usual de 4-8 µg/kg en infusión continua (quince minutos), repetida en algunos casos a los quince minutos y seguida de una dosis de mantenimiento de 0,12-0,5 µg/kg (3-5, 8). Según algunos autores, dosis > 8 µg/kg favorecen la aparición de *torsades de pointes* (4).

Hasta el momento son escasas las interacciones clínicamente significativas descritas para DO (1-3), si bien en principio debería evitarse su asociación a medicamentos que pudieran prolongar el intervalo QT —cisaprida, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, astemizol, eritromicina, otros antiarrítmicos de la clase I y III— y a aquellos que pudieran interferir en su excreción renal y aumentar sus concentraciones plasmáticas —cimetidina, ketoconazol, varapamilo, etc.— o bien interferir en su metabolización hepática —macrólidos, inhibidores de la proteasa, etc.—, así como a diuréticos tiazídicos, que podrían inducir hipopotasemia e hipomagnesemia, favoreciendo la aparición de *torsades de pointes* (1, 3, 4, 6).

La DO ha demostrado su eficacia y seguridad en las indicaciones autorizadas; su mecanismo de acción y perfil hemodinámico favorables le confieren ciertas ventajas potenciales (sobre todo en cuanto a su perfil toxicológico) frente a otros antiarrítmicos estructuralmente relacionados (3, 4). Sin embargo, la experiencia clínica es limitada y las evidencias insuficientes para establecer valoraciones comparativas frente a otros antiarrítmicos. Dado, además, su potencial proarrítmico, en principio debería considerarse como una alternativa terapéutica más en las arritmias para las que ha sido autorizado, de reserva para aquellos pacientes con sin-

tomatología manifiesta, en los que no sea factible o apropiada otra terapéutica antiarrítmica (farmacológica o eléctrica) (1, 6), mientras que no se realicen estudios comparativos, a largo plazo, que permitan establecer definitivamente su lugar en la terapéutica (1-4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR). Tikosin (INN); Repaglinide. EMEA, 1999; CPMP/3132/99.
2. Dofetilide. En: Adis R&D Insight CD-ROM ADIS International®; 1999.
3. Tsikouris JP. Dofetilide: a selective class III antiarrhythmic agent for use in atrial fibrillation or atrial flutter. *Formulary* 1998; 33:1066-81.
4. Dofetilide (Drug Evaluations). En: Gelman CR, et al, eds. *Drugdex® Information System*, vol. 103. Englewood: Micromedex Inc; 2000.
5. Anderson PO, et al. *Handbook of Clinical Drug Data*, 9.ª ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999. p. 296.
6. Dofetilide approved for serious atrial arrhythmias. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:2375-6.
7. Torp-Pedersen C, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 341:857-65.
8. Norgaard BL, et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter; a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 1999; 137:1062-9.