



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


ERROFLUMILASTA

Onura/arrisku erlazioa... oso zalantzazkoa!

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

- ▲ DAXAS® (Nycomed GmbH)
 - ▲ LIBERTEK® (Almirall)
- 500 mcg 30 konprimitu (57,84 €)

Adierazi beharreko eszipientiak:	Laktosa
Medikamentua emateko baldintzak:	Mediku-errezeta
Ebaluazio-data:	2011ko abuztua
Merkaturatze-data:	2011ko otsaila
Baimentze-prozedura:	Zentralizatua

Erroflumilasta ahotik hartzen den botika da. Biriketako gaixotasun buxatzaile kroniko (BGBK) larria duten pazienteen mantentze-tratamenduan erabiltzen da, gaixotasun horrekin batera bronkitis kronikoa agertzen denean eta pazientearen historialean jasota badago gaitzak okerrera askotan egin diola. Bronkio-zabaltzaileekin egiten den tratamenduaren terapia osagarri gisa erabiltzen da.

Eraginkortasuna. Plazeboarekin baino ez da alderatu, eta epe motzeko probetan, gehienera ere urtebeteko iraupena dutenetan. FEV₁ murrizten zela ikusi zen, baina murrizte hori ez zen izan klinikoki esanguratsua, eta, botikaren eraginez gaitzak okerrera gutxiagotan egin arren, zalantzan dago eragin horrek 8 hilabeteren ondoren irauten ote duen. Probetan sartu ziren pazienteek ez zuten hartzen BGBK tratatzeko estandartzat jotzen den tratamendua.

Segurtasuna. Urtebete baino epe luzeagoko segurtasun-datuak falta izateaz gain, kezkatzekoa da kontrako zenbait ondorio agertzen direla, suizidio-arriskua handiagotzea eta pisu-galera, besteak beste.

Horregatik guztiagatik, ezin dugu gomendatu erroflumilasta erabiltzea BGBK larria eta bronkitis kronikoa duten eta gaitzak okerrera askotan egiten dien pazienteetan, lehendik tratamendu egokia baldin badute.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Kataluniako, Euskal Herriko eta Nafarroako MBEbek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

ERABILERA ONARTUAK¹

Biriketako gaixotasun buxatzaile kroniko (BGBK) larria (bronkio-zabaltzailea hartu ondorengo FEV₁ ohikoa baino % 50 txikiagoa) duten paziente helduen mantentze-tratamendua, gaixotasun horrekin batera bronkitis kronikoa agertzen denean eta pazientearen historialean jasota badago gaitzak okerrera askotan egin diola. Bronkio-zabaltzaileekin egiten den tratamenduaren terapia osagarri gisa erabiltzen da.

Kontraindikazioak¹: erroflumilastarekiko edo haren eszzipienteren batekiko (laktosa du) hipersentiberatasuna hauteman zaien pazienteak, eta gibel-gutxiegitasun moderatua zein larria dutenak.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Ahotik hartzen da. Gomendatzen den dosia: 500 mcg-ko erroflumilast-konprimitu bat, egunean behin eta beti ordu berean.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻⁷

Ez dago konparatzaile aktiboekin alderatzeko eginiko probarik.

Plazeboarekin alderatzeko probak: 3.096 pazienteekin urtebetez eginiko bi proba zentraletan⁵ baino ez datoz bat hautaturiko pazienteak botikaren erabilera onartu zaien pazienteekin; beste lau proba osagarriak^{6,7} dira; bi, urtebetekoak, eta beste bi, sei hilabetekoak.

Proba zentraletan ez zen onartu aldi berean arnastutako nahiz ahotik hartutako kortikoideak, iraupen luzeko arnastutako antikolinergikoak edo teofilina erabiltzea. Bi ikerketa osagarritan ez zen onartu iraupen luzeko beta² edo teofilina erabiltzea, eta beste bietan salmeterola eta tiotropioa bakarrik baimendu ziren. Debeku horiek proben kanpo-balioetasuna mugatzen dute, baita proba horiek ohiko jarduera klinikoan duten erabilera ere.

Proba zentraletako aldagai nagusiak hauek izan ziren: bronkio-zabaltzailea hartu aurretiko FEV₁ en izaniko aldaketak tratamenduaren hasieratik, eta BGBK-k okerrera egitea.

Erroflumilastak hobetu egin zuen bronkio-zabaltzailea hartu aurretiko FEV₁ proba zentraletan: plazeboarekin alderatuta, 48 ml-ko desberdintasuna izan zuen (KT % 95: 35etik 62ra; p<0,0001). Datuak bat datoz beste lau proba osagarrietan lortutakoekin. Klinikoki esanguratsutzat hartzen direnak baino txikiagoak izan ziren desberdintasunak²⁻³, eta beste printzipio aktibo batzuekin hautemandakoak baino txikiagoak².

Proba zentraletan, gaitzaren okerragotze moderatuen edo larrien tasan hobekuntza nabaritu zen; aldiz, proba osagarrietan ez zen nabaritu desberdintasun esanguratsurik plazeboarekin alderatuta. BGBK larriarekin batera bronkitis kronikoa duten eta beren historialean gaitzak okerrera askotan egin diela jasoa duten pazienteen azpitaldean soilik ikusi zen nabarmen gaitzak gutxiagotan egiten zuela okerrera; aldiz, BGBK moderatuan ez zen desberdintasun esanguratsurik nabaritu plazeboarekin alderatuta². FDA erakundeak esplorazio-ebaluazio bat egin zuen, eta ikusi zen gaitzak gutxiagotan egin zuela okerrera, plazeboarekin alderatuta, 4. eta 28. astean artean; murrizte hori moteldu egin zen 28. eta 36. astean artean, eta jada ez zen nabari 36. astetik aurrera³.

SEGURTASUNA

Ez dago urtebete baino iraupen luzeagoko segurtasun-daturik.

Proba klinikoetan, kontrako ondorioen eragina handiagoa izan zen erroflumilastarekin plazeboarekin baino. Hauek izan ziren maizen agertu ziren kontrako ondorioak: beherakoa (% 5,9), pisu-galera (% 3,4), goragalea (% 2,9), sabeleko mina (% 1,9) eta buruko mina (% 1,7).

Ikusi da, plazeboarekin alderatuta, areagotu egiten direla asaldura psikiatrikoak (antsietatea, depresioa, loezina), eta 5 suizidio-kasu ere izan dira. Ez da gomendatzen botika hau erabiltzea aurretik depresioa eta harekin batera suizidio-pentsamenduak edo -jokabideak izan dituzten pazienteetan². Erroflumilasta pisu-galerarekin ere lotu zen^{2,3}; BGBKren kasuan, pronostikoa okerragotzen duen faktorea da hori.

Kontrako ondorio horiek EMAREN Arrisku Planean jasota daude².

Erabiltzeko oharra eta kontuan hartu beharrekoak¹

- **Pazientearen txartela:** arriskuei eta kontuan izan beharreko buruzko informazioa du, eta tratamenduaren hasieran eman behar zaio pazienteari, hark aldiro-aldi bere pisua bertan idatz dezan⁸. Normala baino pisu txikiagoa duten pazienteetan, bisita bakoitzean kontrolatu beharko da pisua. Tratamendua eten egin behar da klinikoki esanguratsua den eta arrazoirik ez duen pisu-galera nabaritzuz gero.
- **Ez da erreskateko medikazioa** bronkoespasma akutuetarako.
- Ez da erabili behar **gaixotasun immunologiko larriak** edo **gaixotasun infekzioso** akutuek eta larriak dituzten pazienteetan, **paziente onkologikoetan** (zelula basalen kartzinoma dutenetan salbu) edo **immunitate-sistema ezabatzen duten botikekin** tratamendua hartzen ari direnetan; mugatua da infekzio ezkutuek dituzten pazienteekin dagoen esperientzia.
- Ez da gomendatzen **bihotz-gutxiegitasun kongestiboan** (NYHA eskalako 3. eta 4. mailetan) erabiltzea.
- Ez da erabili behar beren historialean **depresioa eta harekin batera suizidio-pentsamendua edo -jokabidea** duten pazienteetan.

– **Intolerantzia iraunkorra.** Botika hau gehien hartzen duten paziente-talde jakin batzuetan ager daiteke (arrazo beltzeko emakume ez-erretzaileetan, aldi berean fluboxamina, enoxazina edo zimetidinarekin tratamendua dutenetan).

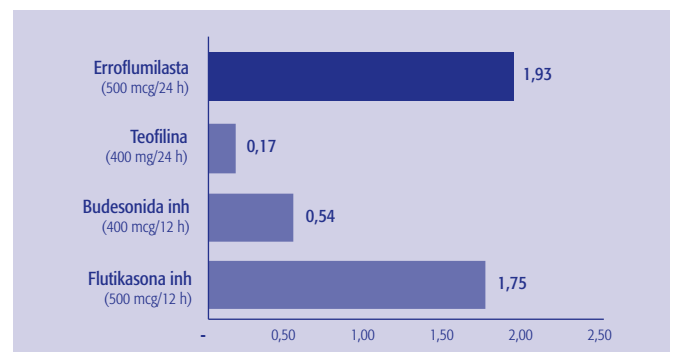
Egoera berezietan erabiltzea¹

- **Haurdunaldia eta edoskitzaroa:** ez da gomendatzen haurdunaldian eta edoskitzaroen erabiltzea, ezta antisorgailurik erabiltzen ez duten eta haurrak izateko adinean dauden emakumeetan ere.
- **Gibel-gutxiegitasuna:** arretaz erabili behar da gibel-gutxiegitasuna arina denean, eta ez da erabili behar gutxiegitasun moderatuan zein larrian.

Interakzioak¹

- **Teofilina:** ez da gomendatzen aldi berean erabiltzea.
- **CYP3A4aren inhibitzaileekin** (eritromizinarekin eta ketokonazolarekin), **CYP1A2aren inhibitzaileekin** (fluboxaminarekin) eta **CYP3A4/CYP1A2aren inhibitzaile dualekin** (enoxazinarekin, zimetidinarekin) batera hartuz gero, areagotu egin daiteke botikarekiko sentikortasuna, eta intolerantzia iraunkorra sortu.
- **CYP450aren eragile indartsuek** (fenobarbitalak, karbamazepinak, fenitoinak, erifanpizina) erroflumilastaren eraginkortasun terapeutikoa murriztu dezakete.
- **Ahotik hartzeko antisorgailuak** (gestodenoak eta etinilestradiolak) areagotu egin zuen PDE-4aren jarduera inhibitzailea.

EGUNEKO KOSTUA (€)



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

BGBKren botika bidezko tratamendua sintomak eta/edo arazoak murrizteko erabiltzen da. Tratamenduak mailakatua izan behar du, buxaduraren larritasunaren, sintomen eta pazientearen erantzunaren arabera. Arnastutako bronkio-zabaltzaileak (iraupen luzeko beta2-agonista adrenergikoak eta iraupen luzeko antikolinergikoak) dira BGBK eta sintoma iraunkorrak dituzten pazienteen sintomak tratatzeko oinarriko tratamendua⁹. BGBK larria duten eta gaitzak okerrera askotan egiten diren pazienteetan, iraupen luzeko arnastutako zenbait botika konbinatuta erabiltzea gomendatzen da, arnastutako kortikoideak barne^{9,10}. Bigarren aukerako botika gisa, kontrolatua ez dauden pazienteetan edo arnastutako botikak jasaten ez dituztenetan, teofilina erabili daiteke, bronkioak zabaltzen eragin txikiagoa eta kontrako ondorio gehiago dituen arren⁹.

Erroflumilasta PDE-4aren inhibitzailea da. EMAK baimendu du, adituen bileren ostean², baina jomugako pazienteak talde batera mugatu ditu: BGBK larriarekin batera bronkitis kronikoa duten eta gaitzak okerrera askotan egiten diren pazienteetara. FDA¹¹ onartu egin du, 2010ean atzera bota ondoren⁹, botika erabili dezakeen paziente-taldea jomugako paziente-taldea mugatuz. NICE gidak proba klinikoetara mugatu du erabilera¹². Ez dago onartua asma duten pazienteetan botika hau erabiltzea, eta zaintza-plana ezarri da baimendutako erabileretara soilik mugatu dadin.

Ez da egin erroflumilasta beste tratamendu batzuekin alderatzeko probarik. Baimena plazeboarekin alderatzeko eginiko probetako datuetan oinarritu da, baina proba horiek muga ugari dituzte: batzuetan, hautaturiko paziente-taldea ez dator bat erabilera onartu zaion paziente-taldearekin; beste batzuetan, ez zen baimendu BGBK tratatzeko aukerakoak diren tratamenduen erabilera; kasu guztietan, FEV₁ klinikoki esanguratsua gisa hartzen dena baino gutxiago murriztu zen; eta, azkenik, gaitzak okerrera gutxiagotan egin bazuen ere, 8 hilabete eta gero gutxitze hori ez da jada nabaritzen.

Segurtasun-profilari dagokionez, kezkatzekoa da suizidio-arriskua eta pisu-galera areagotu egiten direla, eta, gainera, ez dagoela urtebete baino gehiagoko daturik.

Horregatik gutxiagatik, ezin dugu gomendatu erroflumilasta erabiltzea BGBK larria eta bronkitis kronikoa duten eta gaitzak okerrera askotan egiten diren pazienteetan, lehendik tratamendu egokia baldin badute.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE ROFLUMILAST» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



ROFLUMILAST

Relación beneficio/riesgo... ¡muy cuestionable!

Nombre comercial y presentación:

▲ DAXAS® (Nycomed GmbH)

▲ LIBERTEK® (Almirall)

500 mcg 30 comprimidos (57,84 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Agosto 2011

Fecha de comercialización: Febrero 2011

Procedimiento de autorización: Centralizado

El roflumilast es un fármaco por vía oral indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave asociada a bronquitis crónica con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional al tratamiento broncodilatador.

Eficacia. Sólo se ha comparado frente a placebo y en ensayos de corta duración, máximo un año. La disminución del FEV₁ observada no fue clínicamente relevante y se duda sobre si el efecto en la disminución de las exacerbaciones se mantiene más allá de los 8 meses. Los pacientes incluidos en los ensayos no recibían el tratamiento que se considera estándar en EPOC.

Seguridad. Aparte de la ausencia de datos de seguridad a más de un año, es preocupante la aparición de efectos adversos como el incremento de riesgo de suicidio y la pérdida de peso.

Por todo ello, no se puede recomendar el uso de roflumilast en pacientes con EPOC grave, bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes correctamente tratados.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Cataluña, País Vasco y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV₁ post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica, en pacientes adultos con historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

Contraindicaciones¹: hipersensibilidad conocida a roflumilast o a alguno de sus excipientes (contiene lactosa) e insuficiencia hepática moderada o grave.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral. La dosis recomendada es de un comprimido de 500 mcg de roflumilast una vez al día, siempre a la misma hora.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁷

No hay ensayos frente a comparadores activos.

Ensayos frente a placebo: sólo los dos ensayos pivotaes⁵, con 3.096 pacientes, de un año de duración, se ajustan a la población a la que se ha acotado la indicación y otros cuatro ensayos sirven de apoyo^{6,7}, dos de un año y, los otros dos, de seis meses.

En los ensayos pivotaes no se permitió el uso concomitante de corticoides inhalados u orales, anticolinérgicos inhalados de acción larga, ni teofilina. En dos estudios de apoyo no se permitió el uso de beta2 de acción larga ni teofilina y en los otros dos, sólo se autorizaron salmeterol y tiotropio. Estas restricciones limitan la validez externa de los ensayos y su aplicabilidad a la práctica clínica habitual.

Las variables principales en los ensayos pivotaes fueron los cambios en el FEV₁ pre-broncodilatador desde el comienzo del tratamiento y las exacerbaciones de EPOC.

El roflumilast mejoró el FEV₁ pre-broncodilatador en los ensayos pivotaes, con una diferencia frente a placebo de 48 ml (IC95%: de 35 a 62; p<0,0001). Los datos son concordantes con los de los otros cuatro ensayos de apoyo. Las diferencias fueron menores que las consideradas clínicamente relevantes^{2,3} y menores a las observadas con otros principios activos².

Se observó una mejora en la tasa de las exacerbaciones moderadas o graves en los estudios pivotaes; en los de apoyo no hubo diferencias significativas respecto a placebo. Las exacerbaciones se redujeron de forma significativa sólo en el subgrupo de EPOC grave asociada a bronquitis crónica e historial de exacerbaciones frecuentes, mientras que en EPOC moderada no hubo diferencias significativas respecto a placebo². En una evaluación exploratoria realizada por la FDA³ se observa, frente a placebo, una reducción de las exacerbaciones entre las semanas 4 y 28, que se atenúa entre la 28 y la 36 y desaparece a partir de la semana 36.

SEGURIDAD

No hay datos de seguridad más allá de un año de duración.

En los ensayos clínicos la incidencia de efectos adversos con roflumilast fue mayor que con placebo, siendo las reacciones adversas más frecuentes: diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náuseas (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%).

Se ha observado un incremento de las alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio) frente a placebo, incluyendo 5 casos de suicidio. No está recomendado en pacientes con antecedentes de depresión asociados con ideaciones o comportamientos suicidas².

Roflumilast también se asoció con pérdida de peso^{2,3}, que es un factor de peor pronóstico en EPOC.

Estos efectos adversos se recogen en el Plan de Riesgos de la EMA².

Advertencias y precauciones de uso¹

- **Tarjeta de paciente:** contiene información con los riesgos y precauciones, y se debe entregar al comenzar el tratamiento para que anote periódicamente su peso³. En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar el peso en cada visita. Interrumpir el tratamiento si hay una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación.
- **No es medicación de rescate** para broncoespasmos agudos.
- No utilizar en pacientes con **enfermedades inmunológicas graves, enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos** (excepto con carcinoma de células basales) o tratados con **inmunosupresores**; la experiencia en pacientes con infecciones latentes es limitada.
- No se recomienda en **insuficiencia cardiaca congestiva** (grados 3 y 4 NYHA).
- No utilizar en pacientes con un historial de **depresión asociado a ideación o comportamiento suicida**.
- **Intolerancia persistente.** Puede darse en poblaciones especiales asociadas a mayor exposición al fármaco (mujeres de raza negra no

fumadoras, tratamiento concomitante con fluvoxamina, enoxacina o cimetidina).

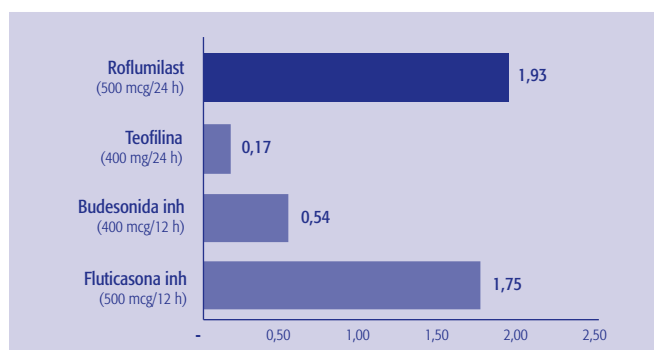
Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo y lactancia:** no se recomienda en embarazo, lactancia, ni en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.
- **Insuficiencia hepática:** precaución en insuficiencia hepática leve y no utilizar en moderada o grave.

Interacciones¹

- **Teofilina:** no se recomienda tratamiento concomitante.
- La administración concomitante con **inhibidores de CYP3A4** (eritromicina y ketoconazol), **inhibidores de CYP1A2** (fluvoxamina) e **inhibidores duales de CYP3A4/CYP1A2** (enoxacina, cimetidina) puede incrementar la exposición al fármaco e inducir una intolerancia persistente.
- **Inductores potentes del CYP450** (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) pueden reducir la eficacia terapéutica de roflumilast.
- **Anticonceptivo oral** (gestodeno y etinilestradiol) aumentó la actividad inhibidora de PDE-4.

COSTE TRATAMIENTO (€)/DÍA



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones. Ha de ser progresivo, según la gravedad de la obstrucción, los síntomas y la respuesta del paciente. Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta2 adrenérgicos de acción larga y anticolinérgicos de acción larga) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes⁹. En los pacientes con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes, se recomiendan las asociaciones de varios inhaladores de acción larga incluyendo corticoides inhalados^{9,10}. Como fármacos de segunda línea, en pacientes no controlados o que no toleran los inhaladores, se puede utilizar la teofilina, aunque presenta un menor efecto broncodilatador y más efectos adversos⁹.

El roflumilast es un inhibidor de la PDE-4. La EMA lo ha autorizado, tras una reunión de expertos², restringiendo la población diana a pacientes con EPOC grave con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes. La FDA¹¹ lo ha aprobado restringiendo también la población diana, tras haberlo denegado en 2010³. NICE ha restringido su uso únicamente al contexto de ensayos clínicos¹². No está aprobado para el tratamiento de pacientes con asma y hay un plan de vigilancia para que su uso se ciña a la indicación autorizada.

No hay ningún ensayo comparativo de roflumilast frente a otros tratamientos. Los datos de los ensayos frente a placebo, en los que se ha basado la autorización, tienen numerosas limitaciones: en algunos casos, la población seleccionada difiere de aquella para la que se ha aprobado el uso; en otros, no se permitió el uso de los tratamientos de elección en EPOC; en todos los casos, la disminución del FEV₁ es menor que la considerada como clínicamente relevante y los resultados en la disminución de las exacerbaciones no son consistentes más allá de los 8 meses.

En el perfil de seguridad, son preocupantes el incremento del riesgo de suicidio y la pérdida de peso, sumado a la ausencia de datos a más de un año.

Por todo ello, no se puede recomendar el uso de roflumilast en pacientes con EPOC grave, bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes correctamente tratados.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el **INFORME DE EVALUACIÓN DE ROFLUMILAST** en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>