



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


KLOPIDOGRELA fibrilazio aurikularrerako

Ez dago konparaziorik egiteko daturik eta, beraz, ezin da alderatu ahotik hartzeko antikoagulante berriekin

Merkatuko izenak eta aurkezpenak:

ISCOVER® (Bristol Myers Squibb)

PLAVIX® (Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb)

75 mg 28 konprimitu (21,04 €)

Nahitaez adierazi beharreko eszipienteeak: Laktosa, errizino-olio hidrogenatua

Medikamentua emateko baldintzak: Medikua errezeta Ikuskaritzaren oniritzia

Ebaluazio-data: 2012ko maiatza

Indikazio berriaren barnehartze data: 2011ko iraila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Klopidogrelaren eta azido azetilsalizilikoaren (AAS) arteko konbinazioa baimendu da fibrilazio aurikularra (FA) duten paziente helduek gertakari aterotronbotiko eta tronboenbolikoei aurrea hartzeko. Ezaugarri hauek izan behar dituzte pazienteek: gertakari baskularrak izateko arrisku-faktore bat izan behar dute gutxienez, K bitaminaren antagonistekin (KBA) tratatzeko ezin hautatuzkoak izan behar dute eta hemorragia-indize baxua izan behar dute.

Ez dago klopidogrelaren eta ahotik hartzeko antikoagulante berrien (dabigatranaren eta ribaroxabanaren) arteko zuzeneko konparaziorik. FA duten, KBAkin tratatzeko ezin hautatuzkoak diren eta gutxienez gertakari baskularrak izateko arrisku-faktore bat duten pazienteengan, klopidogrel AASrekin konbinatuta eraginkorragoa izan zen AAS soilik ematea baino, gertakari baskular larriei aurrea hartzeko, iktusak izateko arriskua murriztu zuelako nagusiki.

Terapia antikoagulante eta antiagregantearen ondoriozko segurtasun-arazo nagusia da hemorragiak izateko arriskua. ACTIVE-W eta ACTIVE-A ikerketek hemorragien ehuneko handiagoa antzeman zuten klopidogrel+AAS hartzen zuen taldean KBA edo AAS hartzen zuten taldeetan baino, nahiz eta odolustuak izateko arrisku handia zuten pazienteak saiakuntzetatik kanpo utzi.

Bai dabigatrana edo ribaroxabana, bai klopidogrel+AAS, hautabide bat izan litezke FA duten eta KBAekin tratatzeko ezin hautatuzkoak diren pazienteentzat. Ez dago, batetik, klopidogrel+AAS konbinazioaren eraginkortasuna eta segurtasuna eta, bestetik, dabigatranarena eta ribaroxabanarena zuzenean konparatzeko daturik.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

Ona da egoera konkretuetarako

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik

EZIN DA BALIOETSI: 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^o 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, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

ONARTUTAKO INDIKAZIOAK¹

Txosten hau ebaluatzen ari den indikazio berria: klopido-grel+AAS konbinazioa, paziente jakin batzuek gertakari aterotribotiko eta tronboenbolikoei (tartean, garuneko hodi-tako istripuei) aurea hartzeko indikatuta dago. Ezaugarri hauek izan behar dituzte pazienteek: helduak izan behar dute, fibrilazio aurikularra (FA) izan behar dute, gertakari baskularrak izateko arrisku-faktore bat izan behar dute gutxienez, K bitaminaren antagonistekin (KBAekin) tratatzeko ezin hautatuzkoak izan behar dute eta hemorragia-indize baxua izan behar dute.

Kontraindikazioak¹: gutxiegitasun hepatico larria; hemorragia pato-logiko aktiboa; galaktosarekiko intolerantzia hereditarioa, Lapp laktasaren urritasuna edo glukosaren edo galaktosaren malabsortzioa duten pazienteak.

POSOLOGIA ETA EMATEKO ERA¹

Eman 75 mg-ko dosi bakarra egunean, ahotik, janariarekin batera edo bakarrik. Klopido-grelarekin konbinatuta, AASrekin tratamendua hasi eta jarraitu behar da: 75-100 mg egunean.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻⁸

ACTIVE programaren esparruan² ikertu zen klopido-grela+AAS konbinazioaren erabilera FA duten paziente helduek gertakari aterotribotiko eta tronboenbolikoei aurea hartzeko. ACTIVE-W saiakuntza³ ez-gutxiagotasuneko ikerketa bat izan zen. Parte hartu zuten pazienteek FA zuten, KBAekin tratatzeko hautatuzko modukoak ziren eta gertakari baskularrak izateko arrisku-faktore bat zuten gutxienez. Eguneko 75 mg-ko klopido-grel-dosi baten eta eguneko 75-100 mg-ko AAS-dosi baten arteko konbinazioaren efektua eta KBA batena konparatu ziren. Jarraipen-mediana 1,28 urtekoa izan zen. Gero, garaia baino lehenago, ikerketa bertan behera geratu zen, ikusi zela-ko KBA eraginkorragoa zela klopido-grela+AAS konbinazioa baino gertakari baskular larriei aurea hartzeko eta iktusak izateko arriskua % 42 murriztu zuela klopido-grela eta AAS konbinazioaren aldean².

Ez dago dabigatran edo ribaroxabanarekiko zuzeneko konparaziorik.

ACTIVE-A saiakuntzan⁴ parte hartu zuten pazienteak KBAekin tratatzeko ezin hautatuzkoak ziren. Eguneko 75 mg-ko klopido-grel-dosi baten eta eguneko 75-100 mg-ko AAS-dosi baten arteko konbinazioaren efektua (3.772 paziente) eta eguneko 75-100 mg-ko AAS-dosi batena (3.782 paziente) konparatu ziren. Pazienteen % 70ek 1-2 puntu zituzten CHADS₂ eskalan. Jarraipen-mediana 3,6 urtekoa izan zen. Klopido-grela+AAS konbinazioak gehiago murriztu zituen gertakari baskular larriak (iktusak, NSZn eraginik ez duten enbolismo sistemikoak, miokardio-infartuak eta arrazoi baskularrengatik heriotzak) AASK baino: % 6,8 urteko vs % 7,6 urteko; RR= 0,89; IC95% = 0,81-0,98; p = 0,01. Murrizketa iktusak izateko arriskua murrizteak eragin zuen nagusiki: % 2,4 urteko vs % 3,3 urteko; RR= 0,72; IC95% = 0,62-0,83; p < 0,001.

SEGURTASUNA

Kontrako ondorioak

Saiakuntzetan eta merkaturatu ondoko esperientzian, hemorragia izan zen kontrako ondorioarik jakinaraziena¹.

ACTIVE-W eta ACTIVE-A ikerketek hemorragien ehuneko handiagoa antzeman zuten klopido-grela+AAS konbinazioa hartzen zuen taldean KBA edo AAS hartzen zuten taldeetan baino, hurrenez hurren, nahiz eta odolustuak izateko arrisku handia zuten pazienteak saiakuntzetatik kanpo utzi^{3,4}.

Arreta-neurriak¹

- Kontuz eman hemorragiak izateko arrisku handia duten pazeinteei. Pazienteak ebakuntza bat badu programatuta eta denbora-baldin batez ez bada lortu nahi efektu antiagregantea, pazeinteari klopido-grela emateari utzi behar zaio ebakuntza baino zazpi egun lehenagotik.
- Ez da komeni klopido-grela hartzea garuneko infartu iskemiko akutu bat izan ondoko zazpi egunetan.
- CYP2C19 zitokromoa geldo metabolizatzen duten pazeintee-gan, klopido-grelak eragin txikiagoa du plaketa-funtzioan.
- Sendagai honek erizino-olio hidrogenatua du eta, hortaz, urdaile-ko mina eta beherakoa eragin ditzake.

Elikagai eta sendagaietako interakzioak¹

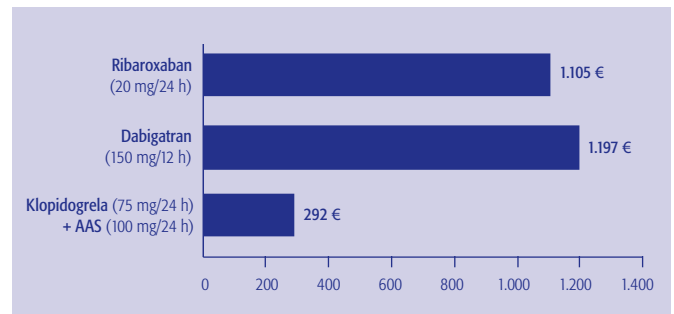
- Ahotik hartzeko antikoagulanteak, IIb/IIIa glukoproteinaren inhibitzaile antiagreganteak, AAS, heparina, antiinflamatorio ez-esteroideak eta tronbolitikoak: kontuz eman behar dira. Ahotik hartzeko antikoagulanteak ez da komeni aldi berean hartzea.

- CYP2C19 zitokromoaren ahalmen handiko edo ahalmen ertaineko inhibitzaileak (omeprazola eta esomeprazola, fluboxamina, fluoxetina, moklobemida, borikonazola, flukonazola, tiklopidina, ziprofloxacina, zimetidina, karbamazepina, oxkarbazepina eta kloranfenikola): dudazkoa da interakzio honen garrantzi klinikoa, baina ez da komeni aldi berean hartzea.
- Protoi-bonbaren inhibitzaileak: ez da komeni aldi berean omeprazola edo esomeprazola erabiltzea.

Arreta-neurriak eta erabilera egoera berezietan¹

- Giltzurrunetako gutxiegitasuna: esperientzia urria da. Arretaz erabili.
- Gutxiegitasun hepatico: gutxiegitasun ertaina eta diatesi hemorragikoa duten pazeintee-kiko esperientzia urria da. Kontuz eman.
- Haurdunaldia: ez eman haurdunaldian.
- Edoskitzaroa: tratamendua irauten duen bitartean, utzi edoskitzazteari.
- Haurrak: ez erabili.

URTEKO TRATAMENDUAREN KOSTUA (€)



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

FA arritmia kardiako ohiko bat da, eta, zenbat eta zaharragoak izan, haren prebalentzia orduan eta handiagoa da. Garuneko hodi-tako istripuen eta istripu kardiobenbolikoen arrazoi nagusia da, eta garuneko iskemiak izateko arrisku-faktore bat da. FA duten pazeintee-k garuneko hodi-tako istripuak izateko arriskua murrizten dute ahotik hartzeko antikoagulanteek eta plaketa-antiagreganteek¹¹.

Nazioarteko gidaliburuak bat datoz hobea dela CHADS₂ eskalan ≥ 2 puntu dituzten pazeintee-k antikoagulanteekin tratatzea, kontraindikaziorik ez badago betiere. < 2 puntu dituzten pazeintee-k tratatzeko, berriz, banan-banan hartu behar da erabaki terapeutikoa. Gaur egun, ez dago daturik ondorioztatzeko CHADS₂ eskalan < 2 puntu dituzten pazeintee-k antikoagulanteekin tratatzearen onuraren eta arriskuaren arteko egokitasuna handiagoa dela antiagreganteekin (AASrekin edo AASrekin eta klopido-grelarekin) tratatzearena baino¹².

Berriki, dabigatran eta ribaroxabana baimendu dira FA ez-balbulara duten eta arrisku-faktore bat edo gehiago duten pazeintee-k helduek iktusei eta enbolia sistemikoei aurea hartzeko. Dabigatran eta ribaroxabana KBAen ordezkoak izan daitezke KBAekin tratatzeko ezin hautatuzkoak diren pazeintee-k¹². Ez dago, batetik, klopido-grela+AAS konbinazioa eta, bestetik, dabigatran eta ribaroxabana zuzenean konparatzeko daturik.

FA duten, KBAekin tratatzeko ezin hautatuzkoak diren eta gutxienez gertakari baskularrak izateko arrisku-faktore bat duten pazeintee-gan, klopido-grela+AAS konbinazioa eraginkorragoa izan zen AAS baino gertakari baskular larriei aurea hartzeko, iktusak izateko arriskua murriztu zuelako nagusiki. Paziente gehienek gertakari tronboenbolikoei izateko arrisku ertaina edo txikia zuten: ≤ 2 puntu CHADS₂ eskalan. Segurtasunari dagokionez, klopido-grela+AAS konbinazioak hemorragiak izateko arrisku handiagoa eragin zuen AASK baino⁴.

Klopido-grela+AAS konbinazioak terapeutikan duen tokia pazeintee-k hauek izan daitezke: KBAekin tratatzeko ezin hautatuzkoak diren, CHADS₂ eskalaren arabera gertakari tronboenbolikoei izateko arrisku ertaina duten eta odolustuak izateko arrisku txikia dutenak. Ez dago konbinazioa antikoagulante berrie-k (dabigatranarekin eta rivaroxabanarekin) konparatzerik.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE CLOPIDOGREL EN FIBRILACIÓN AURICULAR» izeneko txostenean, web-orri honetan: www.osakidetza.euskadi.net/cevime



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



CLOPIDOGREL en fibrilación auricular

Sin datos comparativos, no valorable frente a los nuevos anticoagulantes orales

Nombres comerciales y presentación:

ISCOVER® (Bristol Myers Squibb)
PLAVIX® (Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb)
75 mg, 28 comprimidos (21,04 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa y aceite de ricino hidrogenado
Condiciones de dispensación: Receta médica
Fecha de evaluación: Visado de inspección
Fecha de nueva indicación: Mayo 2012
Procedimiento de autorización: Septiembre 2011
Centralizado

Clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) se ha autorizado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que **no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo.**

No hay disponibles comparaciones directas frente a los nuevos anticoagulantes orales dabigatrán o rivaroxabán. En pacientes con FA no candidatos a tratamiento con AVK y al menos un factor de riesgo de acontecimientos vasculares, clopidogrel asociado a AAS fue más eficaz que AAS en la prevención de eventos vasculares graves, siendo este hecho debido principalmente a la reducción del riesgo de ictus.

El principal problema de seguridad asociado a la terapia anticoagulante y antiagregante es el riesgo de hemorragias. El porcentaje de hemorragias encontrado en el grupo clopidogrel+AAS en los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A fue mayor que el encontrado en los grupos AVK y AAS, respectivamente, a pesar de que los pacientes con alto riesgo de sangrado fueron excluidos de los ensayos.

Tanto dabigatrán, rivaroxabán como clopidogrel en combinación con AAS podrían ser una alternativa en pacientes con fibrilación auricular que no sean candidatos a tratamiento con AVK. No hay datos de comparaciones directas que avalen la eficacia y la seguridad de clopidogrel en combinación con AAS frente a dabigatrán y rivaroxabán.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

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 Olloquiegui, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, María Torreçilla.



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, Aragón 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

Nueva indicación evaluada en este informe: clopidogrel en combinación con AAS está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo.

Contraindicaciones¹: insuficiencia hepática grave, hemorragia patológica activa, pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Administrar como dosis única diaria de 75 mg por vía oral, con o sin alimentos. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios).

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁸

Clopidogrel asociado a AAS para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes adultos con FA fue estudiado dentro del programa ACTIVE². El ensayo ACTIVE-W³ fue un estudio de no inferioridad en el que se incluyeron aquellos pacientes con FA y con al menos un factor de riesgo de acontecimientos vasculares que eran candidatos a recibir AVK, donde se comparó el efecto de clopidogrel 75 mg/día asociado a AAS 75-100 mg/día frente a un AVK. Tras una mediana de seguimiento de 1,28 años, el estudio fue interrumpido prematuramente al mostrarse una clara superioridad del AVK frente a la asociación de clopidogrel y AAS en prevención de eventos vasculares graves, con una reducción del riesgo de ictus del 42% respecto a clopidogrel asociado a AAS².

No se encuentran disponibles comparaciones directas frente a dabigatrán o rivaroxabán.

En el ensayo ACTIVE-A⁴ se incluyeron los pacientes que no eran candidatos a recibir AVK, y se comparó el efecto de clopidogrel 75 mg/día asociado a AAS 75-100 mg/día (3.772 pacientes) frente a AAS 75-100 mg/día (3.782 pacientes). El 70% de los pacientes tenía un CHADS₂ de 1-2 puntos. Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, la combinación clopidogrel+AAS se asoció a una mayor disminución en los eventos vasculares graves que AAS, definidos como ictus, embolismo sistémico que no afecta al SNC, infarto de miocardio o muerte por cualquier causa vascular (6,8% por año vs 7,6% por año; RR=0,89; IC95%: 0,81-0,98; p=0,01). La disminución fue debida, principalmente, a la reducción de ictus (2,4% por año vs 3,3% por año; RR=0,72; IC95%: 0,62-0,83; p<0,001).

SEGURIDAD

Reacciones adversas

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuentemente notificada tanto en los ensayos como en la experiencia post-comercialización¹.

El porcentaje de hemorragias en el grupo clopidogrel+AAS en los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A fue mayor que el encontrado en los grupos AVK y AAS, respectivamente, a pesar de que los pacientes con alto riesgo de sangrado fueron excluidos de los ensayos^{3,4}.

Precauciones¹

- Administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia. Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención.
- No se recomienda la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.
- **Pacientes metabolizadores lentos del CYP2C19**, clopidogrel tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria.
- Este medicamento contiene aceite de ricino hidrogenado que puede producir molestias de estómago y diarrea.

Interacciones con alimentos y medicamentos¹

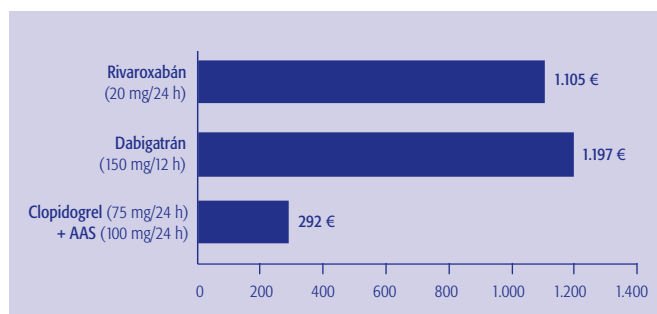
- Administrar con precaución: **anticoagulantes orales** (no se recomienda la administración concomitante), **antiagregantes inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa**, AAS, heparina, AINE y trombolíticos.

- **Inhibidores potentes o moderados del CYP2C19** (omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol): la relevancia clínica de esta interacción es incierta pero se desaconseja el uso concomitante.
- **Inhibidores de la bomba de protones:** se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol.

Precauciones y uso en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia renal:** experiencia limitada. Utilizar con precaución.
- **Insuficiencia hepática:** experiencia limitada en pacientes con insuficiencia moderada con diátesis hemorrágica. Administrar con precaución.
- **Embarazo:** no administrar durante el embarazo.
- **Lactancia:** interrumpir la lactancia durante el tratamiento.
- **Población pediátrica:** no debe utilizarse.

COSTE TRATAMIENTO (€/AÑO)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los anticoagulantes orales y los antiagregantes plaquetarios reducen el riesgo de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con FA¹¹. Existe consenso en las guías internacionales sobre la preferencia de anticoagular, salvo contraindicación, a aquellos pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2, mientras que en pacientes con CHADS₂ < 2, la decisión terapéutica debe individualizarse. No existen en la actualidad datos que permitan concluir que la anticoagulación presente una relación beneficio/riesgo superior a la antiagregación con AAS o con AAS y clopidogrel en pacientes con CHADS₂ < 2¹².

Recientemente se han autorizado dabigatrán y rivaroxabán en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular, con uno o más factores de riesgo, que también pueden ser una alternativa a AVK en pacientes que no son elegibles para el tratamiento con éstos¹². No existen datos comparativos directos entre dabigatrán o rivaroxabán y clopidogrel+AAS.

En pacientes con FA no candidatos a tratamiento con AVK y al menos un factor de riesgo de acontecimientos vasculares, clopidogrel asociado a AAS fue más eficaz que AAS en la prevención de eventos vasculares graves, siendo este hecho debido principalmente a la reducción del riesgo de ictus. La mayoría de los pacientes tenían un riesgo moderado-bajo de eventos tromboembólicos (CHADS₂ ≤ 2 puntos). En cuanto a seguridad, la combinación de clopidogrel y AAS estuvo asociada a un mayor riesgo de hemorragia comparado con AAS⁴.

Clopidogrel+AAS podría tener un lugar en terapéutica en aquellos pacientes que no sean candidatos a tratamiento con AVK, con moderado riesgo de eventos tromboembólicos según escala CHADS₂ y bajo riesgo de sangrado, sin poder posicionar dicha combinación en relación a los nuevos anticoagulantes dabigatrán y rivaroxabán.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE CLOPIDOGREL EN FIBRILACIÓN AURICULAR en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>