



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



PROPIBERINA

Beste antikolinergiko bat. Besterik gabe!!

Izen komertziala eta aurkezpena

MICTONORM® (Lacer SA)

30 mg, 28 kapsula, askapen aldatua (30,91€)

Nahitaez deklaratu behar diren eszipientiak: Laktosa monohidratoa (5,7 mg)

Banatzeko baldintzak: Mediku-errezeta

Baimentzeko prozedura: Nazionala

Merkaturatze-data: 2017ko abendua

Ebaluazio-data: 2018ko martxoa

ATC kodea eta talde terapeutikoa: G04BD (Gernu-antiespasmodikoak)

Propiberina egunean behin ahotik hartzen den gernu-antikolinergiko bat da, gernu-ihesaren eta/edo gernu egiteko maiztasuna eta presa areagotzen du. Maskuri hiperaktiboaren tratamendu sintomatikoan baimenduta dago.

Antikolinergikoak dira egoera horretan gehien erabiltzen diren botikak. Plazeboarekin alderatuta, onura gutxi dute eta beraien arteko eraginkortasuna antzekoa da⁶⁻¹⁰. Antikolinergikoek bezala, propiberinarekin ere tratamendua hasi eta handik 4 astera ebaluatu egin behar da, sintomak hobetu diren edo kontrako efektuengatik jasanezintan dagoen balioesteko.

Plazeboarekin alderatu ondoren, ikusi zen askapen aldatuko 30 mg-ko propiberinak 0,77 murriztu zituela, batez beste, 24 orduko gernu-ihesaren gertakariak (KT% 95: 0,44tik 1,10era). Tolterodinarekin alderatuta, ez gutxiagotasuna frogatu du 24 orduko mikzio kopuruari dagokionez, batez bestekoetan -0,55eko aldea baitago (KT% 95: -1,3tik 0,2ra).

Kontrako efektu antikolinergikoak ditu: ahoko lehortasuna, idorreria eta ikusmen gandutsua, tolterodinaren antzeko segurtasun-maila du, eta ahoko lehortasuna nabarmentzen da gehien azaltzen den kontrako efektu gisa.

Maskuri hiperaktiboaren tratamenduan erabil daitekeen beste aukera bat da, neurri ez-farmakologikoak nahikoa izan ez direnean, eta haiekin batera erabiltzeko.

INDIKAZIOA, POSOLOGIA ETA EKINTZA-MEKANISMOA

Maskuri hiperaktiboaren sindromea duten paziente helduek pairatzen duten gernu-ihesaren eta/edo gernu egiteko maiztasuna eta presa areagotzearen tratamendu sintomatikoa¹.

Muskulu detrusorea erlaxatzen duen botika bat da, propietate antimuskarinikoak eta kaltzioaren modulatzailak dituena².

Kontraindikazioak: heste-buxadura, gernu-fluxuaren buxada garrantzitsua gernu-erretentzio goiztiarra dagoenean, miastenia larria, heste-atonía, kolitis ultzeradun larria, megakolon toxikoa, kontrolatu gabeko angelu estuko glaukoma, gibel-lesio ertaina edo larria eta takiarritmiak¹.

Posologia: 30 mg (kapsula bat) egunean behin, janariarekin edo janaririk gabe. Adin aurreratuko pertsonen kasuan dosia ez da egokitu beharrik. Komenigarria da botikaren eraginkortasuna beriz ebaluatzea 4 aste igaro ondoren¹.

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

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

Ona da egoera konkretuetarako

EZ DAKAR HOBEKUNTZA TERAPEUTIKORIK

Ezin da balioetsi: informazio urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



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

Ebaluazio honetan Andaluzia, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeek parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrekuntza zientifikoaren arabera.

Eratub debeatutako dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Askapen aldatuko (AA) 30 mg-ko propiberinaren eraginkortasun klinikoa berehalako askapeneko (BA) propiberinarekin (ez da Espainian merkaturatzen) eta plazeboarekin alderatu da zentro anitzetan egin den saiakuntza batean (saiakuntza ausazkotua, itsu bikoitzekoa eta maskaratze bikoitzekoa da), talde paraleloetan 32 egunez. Saiakuntza horretan 18 urtetik gorako 988 pazienteek hartu zuten parte, % 90 emakumeak ziren. Paziente horiek gutxienez 2 inkontinentzia-gertakari zituzten 3 egunetan eta gutxienez 10 mikzio 24 orduetik behin⁴.

Eraginkortasun-aldagai nagusia izan zen egoera basalarekin alderatuta, 24 orduan izandako inkontinentzia-gertakari kopuruaren aldaketa AA propiberinaren eta berehalako askapeneko propiberinaren arteko ez-gutxiagotasunezko hipotesiarekin ebaluatu zen, baita bi formulazioen nagusitasun-test batekin ere plazeboarekin alderatuta. 24 orduan 0,5 inkontinentzia-gertakari ez-gutxiagotasunezko marjina^{2,4}.

24 orduan izandako inkontinentzia-gertakariak batez beste 2,46 murriztu ziren AA propiberinarekin eta 1,75 plazeboarekin; batez bestekoetan honako alde hau ikusi zen: 24 orduan izandako 0,77 inkontinentzia-gertakari (KT% 95: 0,44tik 1,10era) 30 mg-ko AA propiberinaren eta plazeboaren artean ($p < 0,0001$)^{2,4}.

Bigarren mailako aldagaian ikusi zen estatistikoki garrantzitsuak ziren murrizketak izan zirela: 24 orduan izandako presazko gertakari kopurua eta 24 orduan izandako mikzio kopurua. Mikzio bakoitzaren bolumenean ez zen izan estatistikoki garrantzitsua den alderik. AA propiberina hartuta bizi-kalitatean ikusten diren desberdintasunak eta plazeboan ikusten direnak alderatuta, esan dezakegu desberdintasun horiek estatistikoki garrantzitsuak izateko mugan daudela ($p = 0,0499$)⁴.

Egun bakoitzean hartzen den 30 mg-ko AA propiberina eta egun bakoitzean hartzen den 4 mg-ko tolterodina alderatu dira ez-gutxiagotasunezko saiakuntza bat eginez (zentro anitzetan, ausazkotua, itsu bikoitzekoa, maskaratze bikoitzekoa) talde paraleloekin 8 astez⁹ Asiako 324 pazientearekin (% 75 emakumeak ziren). Paziente horiek gutxienez 3 aste zeramatzen maskuri hiperaktiboaren sintomak izaten, baita presazko gertakariak izaten ere inkontinentziarekin edo inkontinentziarik gabe, gutxienez 8 mikzio 24 orduan eta 200 ml-tik beherako batez besteko bolumena mikzio bakoitzeko.

Eraginkortasun-aldagai nagusia izan zen egoera basalarekin alderatuta, 24 orduan izandako mikzio kopuruaren aldaketa tratamenduarekin hasi eta handik 8 astera. Mikzioen murrizketa -4,6 izan zen AA propiberina hartuta eta -3,8 tolterodina hartuta, $p = 0,005$. Ezarritako ez-gutxiagotasunezko marjina mikzio bat izan zen 24 orduan. ANCOVA azterketa egin ondoren, batez bestekoetan honako alde hauek izan ziren 30 mg-ko AA propiberinaren eta 4 mg-ko AA tolterodinaren artean: -0,55 (KT% 95: -1,3tik 0,2ra) mikzio kopurua 24 orduan; beraz, ez-gutxiagotasunezko irizpidea bete zen.

Bigarren mailako aldagaian ikusi zen presazko inkontinentzia-gertakari kopurua gehiago jaitsi zela propiberina hartuta. Bi botiken artean ez da alderik ikusten ez mikzio-bolumenean, ezta eragina izaten noiz hasten den ere.

SEGURTASUNA

Oso maiz azaltzen diren kontrako erreakzioak: ahoko lehortasuna (% 22-% 28); maiz azaltzen direnak: buruko mina, akomodazioaren nahasmenduak, ikusteko desgaitasuna, idorreria, abdomeneko mina, dispepsia eta nekea^{1,2}.

Epe luzeko tratamenduak irauten duen bitartean, gibel-entzimak monitorizatu egin behar dira; izan ere, gutxitan gertatzen bada ere, litekeena da asaldu itzulgarriak izatea gibel-entzimetan¹.

Botika erabiltzean kontuan hartu beharrekoak¹:

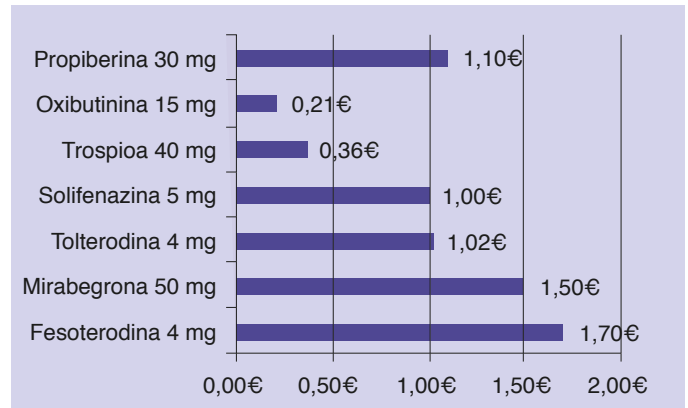
- Ez da komenigarria gibelesko gutxiagotasun ertaina/larria dagoenean.
 - Arretaz ibili behar da neuropatia autonomikoa duten pazienteekin.
 - Bihotzaren kongestio-gutxiagotasun larriaren (NYHA IV), prostatako hipertrofiaren, hestegorriko errefluxua duen hiato herniaren, bihotzeko arritmia, takikardia eta angelu estuko glaukomaren sintomak okerrera egin dezakete.
 - Tratamenduarekin hasi aurretik, baztertu behar da sintoma horiek giltzurruneko lesioak edo bihotzaren kongestio-gutxiagotasunak edo maskuriaren patologia organikoak eragindakoak direla.
 - Laktosa monohidratoa du.
- Egoera berezietako erabilera¹:
- Ugalkortasuna: oraindik ez dago daturik.
 - Haurdunaldian edo antikonzeptiborik erabiltzen ez duten emakume emankorren kasuan: ez da gomendatzen.

- Edoskitzealdia: balioetsi edoskitzealdia etetea edo botika ez hartzea.
- Gidatzea: ikusmen gandutsua eta logura sor ditzake.

Interakzioak¹:

- Antidepressibo triziklikoak, bentzodiazepinak, antikolinergikoak, amantadina, neuroleptikoak, beta-sinpatikomimetikoak, botika kolinerjikoak, isoniazida, metoklopramida, zitokromoaren birtartez P4503A4 (CYP3A4) metabolizatzen diren botikak, metimazola.
- Ez dago CYP 3A4 zitokromoaren inhibitzaileekin egindako tratamendu konkomitante aplikatu zaien pazienteen azterlan farmakozinetikorik

KOSTUA (€)/DED



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Maskuri hiperaktiboaren tratamenduaren helburua pazienteen bizi-kalitatea hobetzea da, presazko sintomak, gernu egiteko maiztasuna eta gernu-inkontinentzia gutxiagotuz. Paziente guztien hasierako tratamenduan pazienteen bizimodua aldatu behar da (dieta eta likido ahorakina aldatu behar da, idorreria saihestu behar da, pisua jaitsi behar da) eta jokabidearen tratamendua egin behar da (maskuriaren entrenamendua, zoru pelbikoko muskuluen ariketa). Gernu-antikolinergikoak tratamenduan erabiltzeko beste aukera bat dira, neurri ez-farmakologikoak nahikoa izan ez direnean eta neurri horiekin batera erabiltzeko. Plazeboarekin alderatuta, onura gutxi dute eta beraien eraginkortasuna antzekoa da⁶⁻¹⁰.

Propiberina egunean behin ahotik hartzen den gernu-antikolinergiko bat da, tolterodinarenak baino eraginkortasun gutxiago ez duena 24 orduan izandako mikzio kopurua murrizteari dagokionez, eta tolterodinaren antzeko segurtasun-profila duena; ahoko lehortasuna da gehien azaltzen den kontrako efektua.

Saiakuntzen mugen artean iraupen laburra (4-8 aste), pazienteak gazte samarrak izatea (50-56 urte) eta plazebo-talderik ez egotea tolterodinarekin alderatutako saiakuntzan aipatu ditzakegu. Era berean, zaila izaten da emaitzen adierazgarritasun klinikoa interpretatzea maskuri hiperaktiboa duten pazienteek plazeboari ematen dioten erantzuna handia izaten delako eta tolterodinarekin alderatuta saiakuntzan ezartzen den gutxiagotasun-maila zabala delako². Ez du ematen maskuriko beste antikolinergiko batzuetatik bereizten denik eraginkortasunari eta segurtasunari dagokionez.

Nabarmendu behar da botika horiekiko atxikidura txikia dela tratamenduarekin hasi eta handik urtebetera⁶, % 17-% 35 ingurukoa; hori gertatzen da botika horien eraginkortasuna txikia delako eta kontrako efektuak dituztelako horregatik, faktore anitzetatik landu behar da, jokabide-tratamendua eta tratamendu farmakologikoa konbinatuz⁹.

Maskuri hiperaktiboaren tratamenduan erabil daitekeen beste aukera bat da, neurri ez-farmakologikoak nahikoa izan ez direnean, eta haiekin batera erabiltzeko.

Erreferentzia bibliografiko guztiak eskuragarri daude
EBALUAZIO-TXOSTENEAN helbide honetan:
<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



PROPIVERINA

Otro anticolinérgico. Sin más!!

Nombre comercial y presentaciones:	Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa monohidrato (5,7 mg)
MICTONORM® (Lacer S.A.)	Condiciones de dispensación:	Receta médica
30 mg, 28 cápsulas liberación modificada (30,91€)	Procedimiento de autorización:	Nacional
	Fecha de comercialización:	Diciembre 2017
	Fecha de evaluación:	Marzo 2018
	Código ATC y grupo terapéutico:	G04BD (Antiespasmódicos urinarios)

Propiverina es un anticolinérgico urinario de administración oral una vez al día, autorizado en el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria y/o incremento de la frecuencia y urgencia urinarias en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

Los anticolinérgicos son los fármacos más utilizados en esta situación. Sus beneficios respecto a placebo son pequeños y la eficacia entre ellos es similar⁶⁻¹⁰. Al igual que estos, propiverina requiere una evaluación a las 4 semanas del inicio del tratamiento para valorar la mejoría de síntomas, o intolerancia por efectos adversos.

Comparado con placebo, propiverina de liberación modificada (LM) 30 mg mostró reducir los episodios de incontinencia en 24 horas con una diferencia en las medias de 0,77 (IC95%: 0,44 a 1,10). Frente a tolterodina, ha mostrado ser no inferior en el nº de micciones en 24 horas con una diferencia en las medias de -0,55 (IC95%: -1,3 a 0,2).

Presenta efectos adversos de tipo anticolinérgico: sequedad de boca, estreñimiento y visión borrosa, con un perfil de seguridad similar a tolterodina, destacando la sequedad de boca como efecto adverso más frecuente

Se considera una alternativa más en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, cuando las medidas no farmacológicas no han sido suficientes, y en combinación con éstas.

INDICACIÓN, POSOLOGÍA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria y/o incremento de la frecuencia y urgencia urinarias en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva¹.

Es un fármaco relajante del músculo detrusor con propiedades antimuscarínicas y moduladoras del calcio².

Contraindicaciones: obstrucción intestinal, obstrucción significativa del flujo urinario en presencia de retención

urinaria precoz, miastenia grave, atonía intestinal, colitis ulcerativa severa, megacolon tóxico, glaucoma de ángulo cerrado no controlado, lesión hepática de grado moderado o severo y taquiarritmias¹.

Posología: 30 mg (una cápsula) una vez al día, con o sin alimentos. No se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada. Se recomienda reevaluar la eficacia del medicamento a partir de las 4 semanas¹.

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: Inigo Aizpurua, María Armentariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, 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@euskadi.eus

En esta evaluación han participado los CENM de Andalucía, Navarra y País Vasco. 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.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de propiverina 30 mg de liberación modificada (LM) se ha comparado con propiverina liberación inmediata (LI), (no comercializado en España) y placebo, en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, con grupos paralelos durante 32 días, en el que incluyó 988 pacientes, 90% mujeres, mayores de 18 años que presentasen al menos 2 episodios de incontinencia en 3 días y al menos 10 micciones cada 24 horas⁴.

La variable principal de eficacia fue el cambio con respecto a la situación basal del nº de episodios de incontinencia en 24 horas. Se evaluó con la hipótesis de no inferioridad entre propiverina LM y LI y con un test de superioridad de ambas formulaciones frente a placebo. Margen de no inferioridad de 0,5 episodios de incontinencia en 24 horas^{2,4}.

Los episodios de incontinencia en 24 horas se redujeron de media en 2,46 con propiverina LM y 1,75 con placebo, una diferencia en las medias de 0,77 (IC95%: 0,44 a 1,10) episodios de incontinencia en 24 horas entre propiverina LM 30 mg y placebo, ($p < 0,0001$)^{2,4}.

Se observaron disminuciones estadísticamente significativas en las variables secundarias: nº de episodios de urgencia en 24 horas y nº de micciones en 24 horas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el volumen de cada micción. Las diferencias en la calidad de vida con propiverina LM frente a placebo, están en el límite de la significación estadística ($p = 0,0499$)⁴.

Propiverina LM 30 mg/ día se ha comparado frente a tolterodina 4 mg/ día, en un ensayo de no inferioridad, multicéntrico aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, con grupos paralelos, de 8 semanas⁵, en 324 pacientes asiáticos (75% mujeres), que presentaban síntomas de vejiga hiperactiva, durante al menos 3 meses, episodios de urgencia con o sin incontinencia, un mínimo de 8 micciones en 24 horas, y un volumen medio por micción de menos de 200 ml.

La variable principal de eficacia fue el cambio respecto a la situación basal en el nº de micciones en 24 horas a las 8 semanas. La reducción de micciones fue de -4.6 con propiverina LM y -3.8 con tolterodina, $p = 0.005$. El margen de no inferioridad establecido fue de 1 micción en 24 horas. Tras el análisis ANCOVA, la diferencia en las medias fue de -0,55 (IC95%: -1,3 a 0,2) en el nº de micciones en 24 horas entre propiverina LM 30 mg y tolterodina LM 4 mg, cumpliéndose el criterio de no inferioridad.

En las variables secundarias, se observó mayor disminución en el nº de episodios de incontinencia de urgencia con propiverina. No se observan diferencias en el volumen miccional, ni en el comienzo de acción entre ambos fármacos.

SEGURIDAD

Reacciones adversas muy frecuentes: sequedad de boca (22-28%); frecuentes: cefalea, trastornos de la acomodación, discapacidad visual, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia y fatiga^{1,2}.

Durante el tratamiento a largo plazo, deben monitorizarse los enzimas hepáticos, ya que en raras ocasiones pueden producirse alteraciones reversibles en los enzimas hepáticos¹.

Precauciones de uso¹:

- No se recomienda en insuficiencia hepática moderada-severa.
- Precaución en pacientes con neuropatía autonómica.
- Puede agravarse los síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA IV), hipertrofia prostática, hernia de hiato con reflujo esofágico, arritmia cardíaca, taquicardia, glaucoma agudo de ángulo cerrado.
- Antes del tratamiento, deber descartarse que los síntomas sean debidos a lesión renal o insuficiencia cardíaca congestiva o patologías orgánicas de la vejiga
- Contiene lactosa monohidrato.

Uso en situaciones especiales¹:

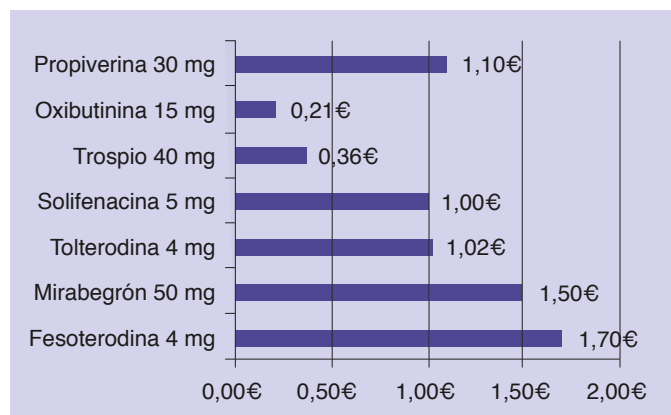
- Fertilidad: no se dispone de datos
- Embarazo o en mujeres fértiles que no usen anticonceptivos: no se recomienda.

- Lactancia: valorar discontinuar la lactancia o abstenerse de tomar el fármaco.
- Conducción: puede producir visión borrosa y somnolencia.

Interacciones¹:

- Antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, anticolinérgicos, amantadina, neurolepticos beta-simpaticomiméticos, fármacos colinérgicos, isoniazida, metoclopramida. fármacos que se metabolizan a través del citocromo P4503A4 (CYP3A4), metimazol.
- No hay estudios farmacocinéticos en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4.

COSTE (€)/DDD



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El objetivo del tratamiento de la vejiga hiperactiva es mejorar la calidad de vida de los pacientes al disminuir los síntomas de urgencia, la frecuencia e incontinencia urinaria. El tratamiento inicial para todos los pacientes incluye cambios en el estilo de vida (modificación de dieta e ingesta de líquidos, evitar estreñimiento, bajada de peso), y tratamiento conductual (entrenamiento de vejiga, ejercicio de los músculos pélvicos). Los anticolinérgicos urinarios son una alternativa más en el tratamiento, cuando las medidas no farmacológicas no han sido suficientes, y en combinación con éstas. Sus beneficios respecto a placebo son pequeños y la eficacia entre ellos es similar⁶⁻¹⁰.

Propiverina es un anticolinérgico urinario de administración oral una vez al día con una eficacia no inferior a tolterodina en la reducción del nº de micciones en 24 horas, y un perfil de seguridad similar a ésta, destacando la sequedad de boca como efecto adverso más frecuente.

Las limitaciones de los ensayos se deben a su corta duración (4-8 semanas), pacientes relativamente jóvenes (50-56 años), falta de grupo placebo en el ensayo frente a tolterodina. También existe dificultad para interpretar la relevancia clínica de los resultados por la alta respuesta a placebo en pacientes con vejiga hiperactiva y el amplio margen de inferioridad establecido en el ensayo frente a tolterodina². No parece diferenciarse de otros anticolinérgicos vesicales en eficacia ni en seguridad.

Es de destacar la baja adherencia observada con estos fármacos al año de tratamiento⁶ del orden del 17-35%, motivada por su modesta eficacia y sus efectos adversos, lo cual hace necesario plantear un abordaje multifactorial combinando el tratamiento conductual y farmacológico⁹.

Se considera una alternativa más en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, cuando las medidas no farmacológicas no han sido suficientes, y en combinación con éstas.

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