



Ebaluazio txosten osoa:

[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)


## KANAGLIFLOZINA/METFORMINA

**Segurtasunik eza: alerta eta seinale berriak, zeinak jarraipen eta ebaluazio osagarria eskatzen duten**

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▼ **VOKANAMET®** (Janssen-Cilag)

50 mg/850 mg, pelikulaz estalitako 60 pilula (60,88 €)  
 50 mg/1.000 mg, pelikulaz estalitako 60 pilula (60,88 €)  
 150 mg/850 mg, pelikulaz estalitako 60 pilula (89,92 €)  
 150 mg/1.000 mg, pelikulaz estalitako 60 pilula (89,92 €)

Medikamentua Mediku-errezeta. Ikuskapen-oniritzia  
 emateko baldintzak: (150/850 mg-ko / 150/1.000 mg-ko dosiak)

Merkaturatze-data: 2015eko iraila

Ebaluazio-data: 2016ko martxo

Baimentzeko prozedura: Zentralizatu

Kanagliflozina/metformina 2. motako sodio-glukosaren baterako garraiatzailearen (SGLT2) inhibitzaile itzulgarri baten eta metforminaren konbinazioa da, dosi finkotan. Baimenduta dago 2. motako diabetes mellitusaren (DM2) tratamendurako, dietaren eta ariketa fisikoaren osagarri gisa, paziente helduen kontrol glukemikoa hobetzeko, honako kasu hauetan: monoterapiaren onartutako gehieneko metformina dosiekin behar adinako kontrola lortzen ez dutenean; edo, beste medikamentu antihipergluzemiagarri batzuekin batera (intsulina barne) onartutako gehieneko metformina dosiak jasota ere, behar adinako kontrol glukemikoa lortzen ez dutenean.

Ez da argitaratu kanagliflozinaren eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko informazio osagarria ematen duen frogarik, ez orain arte ezagutzen zenaz gain behintzat, eta aztertu da ez dela aurrerapen terapeutiko bat izan. Kanagliflozina ez da ebaluatu gaixotze- eta heriotza-tasaren hobekuntzari dagokionez, eta HbA<sub>1c</sub>-aren murrizketan izandako emaitzak baino ez ditugu. Glimepiridari eta metforminari dagokienez, 100 mg kanagliflozina metforminarekin konbinatu eta lortutako emaitza ez zen txikiagoa izan, eta 300 mg kanagliflozinarekin egindako konbinazioaren eraginkortasuna handiagoa izan zen, murrizketa txikia eragin baitzuen (aldea: -% 0,12). Terapia hirukoitzean (metforminarekin eta sulfonilurearekin), 300 mg kanagliflozina eraginkorragoa izan zen 100 mg sitagliptina baino (aldea: -% 0,37).

Segurtasun-profila kanagliflozinaren giltzurruneko ekintza-mekanismoarekin lotuta dago, hipogluzemien intzidentzia txikia du, emakumeengan infekzio genitalen maiztasuna areagotu egiten du eta bolumen-deplezioarekin lotutako ondorioak ditu. Ospitaleratzea eragin zuten zetoazidosi diabetikoaren kasu larrien berri eman da gliflozinez tratatzen ari ziren gaixoen artean. Hori dela eta, AEMPSEK segurtasun-ohar bat eman du, kontrako ondorio hori ager daitekeela zaintzea beharrezkoa dela oinarraziz.

Medikamentua emateko moduak (egunean bi aldiz) ez dakar abantailarik beste aukerekin alderatuta. Sulfonilureak + metformina baino garestiagoa da eta, erabilitako dosiaren arabera, baita erabiltzen diren gliflozinak eta sitagliptina gehi metformina konbinazioen dosi finkoak baino garestiagoa ere.

Hori dela eta, kanagliflozina/metformina konbinazioak ez du inongo abantailarik DM2 tratatzeko, eta aukera gisa kontuan hartu daiteke bakarrik terapia bikoitz eta hirukoitzetan, honako kasu hauetan: giltzurrunen iragazketa glomerularra > 60 ml/min duten pazienteen kasuan, baldin eta ehunen hipoxia sor dezakeen gaixotasun akutua edo kronikoa ez badute, eta sulfonilureak egokiak ez badira edo ondo toleratzen ez badituzte.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako 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 kon-  
kretuetarako

**EZ DAKAR  
HOBEKUNTZA  
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-  
etsi: informazio  
urriegia

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



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

Kalifikazioa batera esleitu dute Andaluziako, Katalunako eta EAeko CENMek. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

## INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA<sup>1</sup>

2 motako diabetes mellitusa (DM2) tratatzeko, dietaren eta arike-ta fisikoaren osagarri gisa, paziente helduen kontrol gluzemikoa hobetzeko, honako kasu hauek:

- Monoterapian onartutako gehieneko metformina dosiekien behar adinako kontrola lortzen ez dutenean.
- Beste medikamentu antihipergluzemiagarri batzuekin batera (intsulina barne) onartutako gehieneko metformina dosiak jasotzen badituzte ere, behar adinako kontrol gluzemikoa lortzen ez dutenean.
- Kanagliflozina eta metformina pilula banatan konbinatuta hartzen ari diren gaixoak.

**150/850 mg-ko eta 150/1.000 mg-ko aurkezpenak: preskripzio-baldintza mugatuen menpeko medikamentua; oniritzia behar du finantzatzeko:** 50/850 mg-ko edo 50/1.000 mg-ko kanagliflozina/metformina dosiarekin kontrol gluzemikoa lortzen ez duten pazienteentzako tratamendua.

Egunean 100 mg edo 300 mg-ko kanagliflozina dosia ahotik hartu behar da (pilula bat, egunean bi aldiz, otorduetan), eta ez da gainditu behar eguneko 2.000 mg-ko gehieneko metformina dosia. Pilulak osorik irentsi behar dira.

## EFIKAZIA KLINIKOA<sup>12,13</sup>

Ez da eraginkortasun- eta segurtasun-azterketarik egin kanagliflozina/metformina dosi finkoekin, beraz, EMAREN ebaluazioak hemen jasotako entseguak ditu oinarri: **kanagliflozinaren ebaluazioa**.

**Terapia bikoitzean**, metforminarekin konbinatuta, 100 mg kanagliflozinaren ondoriozko murrizketa (HbA<sub>1c</sub> kontuan hartuta) ez zen glimepiridarekin baino txikiagoa izan, eta 300 mg kanagliflozinarekin glimepiridarekin baino handiagoa izan zen (alde txikia, -% 0,12koa); **terapia hirukoitzean** ere, metformina eta sulfonilurearekin, murrizketa handiagoa izan zen 100 mg sitagliptinarekin baino (-% 0,37ko aldea). Gorputzaren pisua murriztu egiten zuela ikusi zen (-% 2,5 eta -% 4,7 artean), baita arteria-presio sistolikoa ere.

## SEGURTASUNA<sup>12</sup>

### Ondorio kaltegarriak

Kanagliflozinaren segurtasun-profilak lotura du bere giltzurruneko ekintza-mekanismoarekin; izan ere, glukosuria lotuta dago genitaletako infekzio fungikoekin eta diuresi osmotikoak bolumen-deplezioa sorraz dezake. Horrez gain, metforminaren ondorio kaltegarri ohikoena gastrointestinalak izaten dira.

**Zetoazidosi diabetikoaren** kasu larriak ikusi dira kanagliflozinaren, dapagliflozinaren eta enpagliflozinaren tratamenduetan; horietako gehienetan beharrezkoa izan da paziente ospitalera-tzea. **AEMPSek** arrisku horren berri ematen du eta gomendatzen du gorputz zetonikoak antzemateko azterketak egitea medikamentu hauen bidezko tratamendua egiten ari diren pazienteetan, baldin eta zetoazidosi diabetikoa izan dezaketela adierazten duten sintomak badituzte; baita gluzemia-mailek halarik erakusten ez badute ere.

**FDA agentziak** alerta eman du eta jakinarazi du hezur-hausturak areagotu direla eta hezurren dentsitate minerala murriztu egin dela kanagliflozinarekin egindako tratamenduen ondorioz.

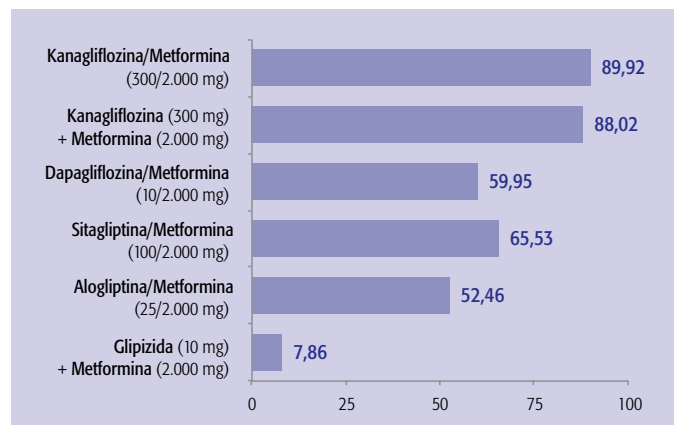
Saiakuntza kliniko batean ikusi da beheko gorputz-adarren anputazio ez-traumatikoak jasateko arriskua areagotu egin dela kanagliflozinarekin tratamendua jaso duten pazienteen taldean. 2016ko maiatzean, **AEMPSek** gomendatu du gorputzeko ur- eta gatz-deplezioen ondoriozko seinaleak eta sintomak agertzen ote diren zaintzea.

EMAREN arrisku-planak adierazten du ez dagoela epe luzerako segurtasun-daturik gaixotasun kardiobaskularrei eta maskuriko minbiziari dagokienez, ezta egon daitezkeen honako arrisku garrantzitsu hauei buruzko daturik ere: giltzurruneko kalteak, hematokritoren gorakada, fotosentsibilitatea, hipogluzemiak eta pisua galtzeko izan dezakeen erabilera.

## Erabilera egoera berezietan<sup>9</sup>

- **Giltzurrun-gutxiegitasuna.** Ez da tratamendua hasi behar CrCl < 60 ml/min bada, eta eten egin behar da CrCl maila honetan mantentzen denean: < 45 ml/min. Aztertu egin behar da giltzurrun-funtzioa tratamenduari ekin aurretik, bai eta giltzurrun-funtzioa gutxitu dezaketenean beste medikamentu batzuk gehitzen direnean ere. Dena den, kasu guztietan gutxienez urtean behin aztertu behar da.
- **Gibleko gutxiegitasuna.** Ez da gomendatzen medikamentua hartzea.
- **65 urte baino gehiagoko pazienteak.** Adinari lotutako giltzurrun-funtzioaren gutxiegitasuna, metforminaren giltzurrun bidezko kanporaketa eta kanagliflozinak dakartzan beste zenbait arrisku direla eta (deshidratazioa, hipobolemia edo hipotentsioa), konbinazio hau kontu handiz erabili behar da.

## KOSTUA (€) / 30 EGUN



Dosi finkoekin lotuta (/); Monoterapien konbinazioa (+)  
Botplus, 2016ko maiatza.

## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Gida klinikoek DM2ren tratamendu farmakologiko mailakatua eta pertsonalizatua egitea gomendatzen dute. Metforminarekin kontrol egokirik lortzen ez bada, dosi egokia emanda eta tratamendua behar bezala atxikita, hurrengo maila sulfonilurea bat gehitzea izaten da. Metforminari edo sulfonilureei intolerantzia bazaie edo ezin badira hartu, gaixoaren ezaugarrien arabera, beste aukera hauek bat har daiteke: metiglinidak, pioglitazona, gliptinak eta gliflozinak. Terapia bikoitza hartu arren kontrol gluzemikoa ez bada ona, insulina hartzen hastea gomendatzen da. Intsulinizatzeko arazoak dituzten gaixoen, ahozko terapia hirukoitza da aukera<sup>8</sup>.

Aukera bat edo bestea aukeratzeko, irizpide klinikoak eta efizientzia hartu behar dira oinarritzat. Erabilitako dosiaren arabera, kanagliflozina/metformina konbinazioaren eguneko kostua pilula berezietan hartzearen antzekoa da, eta erabilgarri dauden gliflozina eta gliptina gehi metformina dosi finkoen konbinazioak baino garestiagoa.

Kanagliflozina/metformina dosi finkoen konbinazioak ez dakar inolako abantailarik, eraginkortasunari eta segurtasunari dagokienez, lehendik eskuragarri dauden eta erabilera-esperientzia handiagoa duten beste aukera terapeutiko batzuekin alderatuta. Beste gliflozina batzuen eta metforminaren konbinazioak bezala, aukera bat izan daiteke giltzurrunen iragazketa glomerularra > 60 ml/min duten pazienteentzat, baldin eta ez badute ehunen hipoxia sor dezakeen gaixotasun akuturik edo kronikorik, eta sulfonilureak (edo sulfonilurea-konbinazioak) edo beste tratamendu batzuk, insulina barne, erabiltzea egokia ez bada edo horiek toleratzen ez badituzte.

Erreferentzia bibliografiko guztiak PT-CANAGLIFLOZINA\_MET/  
V2/10032016 IRITZI TERAPEUTIKOA AGERTZEKO TXOSTENEAN daude,  
helbide honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo: \_\_\_\_\_

[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)



## CANAGLIFLOZINA/METFORMINA

**Seguridad incierta: alertas y señales recientes que requieren seguimiento y evaluación adicional**

Nombre comercial y presentaciones:

▼ **VOKANAMET®** (Janssen-Cilag)

50 mg/850 mg, comprimidos recubiertos con película (60,88 €)  
 50 mg/1.000 mg, comprimidos recubiertos con película (60,88 €)  
 150 mg/850 mg, comprimidos recubiertos con película (89,92 €)  
 150 mg/1.000 mg, comprimidos recubiertos con película (89,92 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de Inspección (dosis de 150/850 mg y 150/1.000 mg)

Fecha de comercialización: Septiembre 2015

Fecha de evaluación: Marzo 2016

Procedimiento de autorización: Centralizado

Canagliflozina/metformina es una combinación a dosis fijas de un inhibidor reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y metformina. Se ha autorizado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos que, o bien no logran un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia; o que, a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logran un control glucémico adecuado.

No se ha publicado nueva evidencia que aporte información adicional relevante sobre la eficacia y seguridad ya conocida de canagliflozina, que ha sido considerada que no supone un avance terapéutico. La canagliflozina no se ha evaluado en términos de mejora de morbi-mortalidad y solo se dispone de resultados en la reducción de la HbA<sub>1c</sub>. Respecto a glimepirida con metformina, la combinación con metformina de canagliflozina 100 mg fue no inferior y la de canagliflozina 300 mg mostró una eficacia superior, con una reducción modesta (diferencia: -0,12%). En terapia triple con metformina y sulfonilurea, canagliflozina 300 mg mostró una eficacia superior a sitagliptina 100 mg (diferencia: -0,37%).

Su perfil de seguridad está relacionado con el mecanismo de acción renal de canagliflozina, con baja incidencia de hipoglucemias, aumento de frecuencia de infecciones genitales en mujeres y de efectos relacionados con la depleción de volumen. Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética que requirieron hospitalización en pacientes que se encontraban en tratamiento con gliflozinas. Por ello, la AEMPS ha emitido una nota de seguridad recordando la necesidad de vigilar la aparición de este efecto adverso.

Su pauta de administración, dos veces al día, no presenta ventajas frente a las alternativas disponibles. Su coste es superior al de las sulfonilureas + metformina y, según la dosis utilizada, también es mayor al de las demás combinaciones a dosis fijas de gliflozinas y gliptinas con metformina disponibles.

Por todo ello, canagliflozina/metformina no supone ninguna ventaja en el tratamiento de la DM2 y únicamente podría considerarse una opción en doble o triple terapia, en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 ml/min que no presenten enfermedades agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de sulfonilureas.

*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 Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> 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@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña 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.

## INDICACIÓN Y POSOLOGÍA<sup>9</sup>

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos:

- que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia,
- que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control glucémico adecuado, o
- ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

**Presentaciones de 150/850 mg y 150/1.000 mg: medicamento sujeto a condiciones restringidas de prescripción y que requiere visado previo para su financiación:** Tratamiento de aquellos pacientes que con la dosis de 50/850 mg o 50/1.000 mg de canagliflozina/metformina no alcanzan el control glucémico.

Administración por vía oral, un comprimido dos veces al día con las comidas, de la dosis diaria de 100 mg o 300 mg de canagliflozina y sin exceder la dosis máxima diaria de 2.000 mg de metformina. Los comprimidos se deben tragar enteros.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>12,13</sup>

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad con la combinación a dosis fijas de canagliflozina/metformina, por lo que la evaluación de la EMA se basa en los ensayos incluidos en la [evaluación de canagliflozina](#).

En **terapia doble** en combinación con metformina, canagliflozina 100 mg resultó ser no inferior (sobre HbA<sub>1c</sub>) a glimepirida, mientras que canagliflozina 300 mg fue superior a glimepirida (diferencia modesta de -0,12%) y, en **terapia triple** con metformina y sulfonilurea, a sitagliptina 100 mg (diferencia de -0,37%). Se observó una reducción del peso corporal (entre -2,5% y -4,7%) y de la presión arterial sistólica.

## SEGURIDAD<sup>12</sup>

### Reacciones adversas

El perfil de seguridad de canagliflozina está relacionado con su mecanismo de acción renal, ya que la glucosuria está relacionada con el aumento de las infecciones genitales fúngicas y la diuresis osmótica puede producir depleción de volumen. Asimismo, los efectos adversos más frecuentes con metformina son los gastrointestinales.

Se han notificado casos graves de **cetoacidosis diabética** asociada al tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización. La [AEMPS](#) advierte de este riesgo y recomienda realizar determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con este grupo de fármacos que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.

La [FDA](#) ha emitido alerta de seguridad sobre el aumento de fracturas óseas y disminución de densidad mineral ósea asociados al tratamiento con canagliflozina.

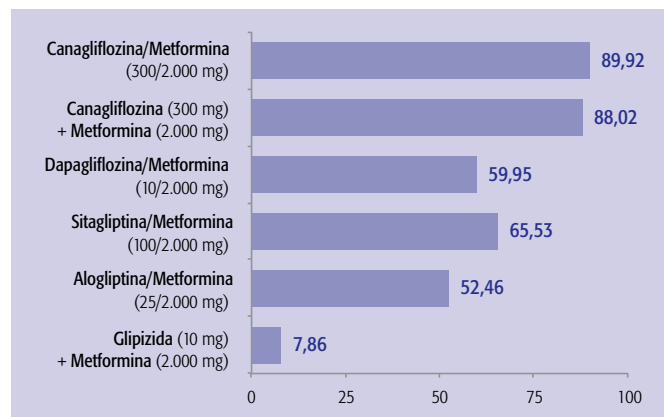
En un ensayo clínico se ha detectado un aumento del riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en el grupo de pacientes tratados con canagliflozina. En mayo de 2016 la [AEMPS](#) recomienda vigilar la aparición de signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales.

El plan de riesgos de la EMA contempla la falta de datos de seguridad a largo plazo cardiovascular y de cáncer de vejiga, así como los siguientes riesgos potenciales importantes: daño renal, incremento del hematocrito, fotosensibilidad, hipoglucemias y su utilización para perder peso.

## Uso en situaciones especiales<sup>9</sup>

- **Insuficiencia renal.** No debe iniciarse el tratamiento si CrCl < 60 ml/min y debe interrumpirse cuando el CrCl se mantenga < 45 ml/min. Determinar la función renal antes de iniciar el tratamiento, al añadir otros medicamentos que puedan reducir la función renal y al menos anualmente.
- **Insuficiencia hepática.** No se recomienda su uso.
- **Pacientes > 65 años.** Debido a la disminución de la función renal asociada a la edad, la eliminación renal de metformina y el riesgo de deshidratación, hipovolemia o hipotensión con canagliflozina, esta combinación se deberá usar con precaución.

## COSTE (€)/ 30 DÍAS



En asociación a dosis fijas (/); combinación de monoterapias (+)  
Bot Plus, mayo 2016.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las guías clínicas recomiendan un tratamiento farmacológico escalonado e individualizado de la DM2. Cuando no se logra un control adecuado con metformina, a dosis óptima y con adherencia adecuada, el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea. En caso de intolerancia o contraindicación a metformina o sulfonilureas puede seleccionarse como alternativa, según las características de cada paciente: metiglinidas, pioglitazona, gliptinas y gliflozinas. Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia la recomendación es la insulinización. La triple terapia oral constituye la alternativa en pacientes con problemas para la insulinización<sup>8</sup>.

La elección entre las alternativas debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de canagliflozina/metformina es similar al de la administración en comprimidos separados y mayor al de las demás combinaciones a dosis fijas de gliflozinas y gliptinas con metformina disponibles.

La combinación a dosis fijas de canagliflozina/metformina no supone ninguna ventaja en términos de eficacia y seguridad con respecto a alternativas terapéuticas ya disponibles y con mayor experiencia de uso. Al igual que la combinación de otras gliflozinas con metformina, podría considerarse una opción en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 ml/min, siempre que no presenten enfermedades agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular, bien cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de sulfonilureas, bien en combinación con una sulfonilurea cuando otros tratamientos, incluida la insulinización, no se consideren adecuados.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE CANAGLIFLOZINA/METFORMINA PT-CANAGLIFLOZINA\_MET/V2/10032016 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>