

MONITORATGE CLÍNIC DE MEDICAMENTS

Eduarne Fernández de Gamarra Martínez, Daniel Serrano Barrena, Laura Villamarín Vallejo
Servei de Farmàcia. Hospital de Sant Pau.
(Barcelona).

Resum

El monitoratge farmacocinètic de medicaments és una eina que permet millorar els resultats clínics. Amb el monitoratge dels tractaments es busquen dos objectius principals: augmentar-ne l'eficàcia i limitar-ne els efectes adversos. A més, és una activitat de gran utilitat en el maneig d'intoxicacions, la detecció d'interaccions i el seguiment del compliment dels tractaments. En la pràctica clínica diària es monitoren habitualment antibacterians (com aminoglicòsids i glicopèptids), fàrmacs immunosupressors i anticonvulsions. No obstant això, l'arsenal de medicaments amb potencial de monitoratge farmacocinètic és molt més ampli. Per realitzar un estudi complet és essencial conèixer el fàrmac i el seu perfil farmacocinètic, la pauta de tractament i les condicions clíniques del pacient, a més de considerar totes les etapes del procés: la indicació de la prova, l'extracció de la mostra, el trasllat al laboratori, la determinació de les concentracions, la interpretació dels resultats, l'ajust de les dosis i la comunicació de les recomanacions. Els estudis farmacocinètics es complementen amb el coneixement de la farmacodinàmica i farmacogenòmica, que són eines que permeten optimitzar i individualitzar els tractaments i, per tant, fer un ús racional dels medicaments, garantir tractaments eficaços i minimitzar els efectes adversos.

Paraules clau: farmacocinètica, marge terapèutic, concentracions plasmàtiques.

Per què es monitoren els fàrmacs?

La farmacocinètica clínica és una part important del monitoratge dels tractaments, que ens permet interpretar el comportament dels medicaments en els pacients mitjançant l'estudi de les concentracions plasmàtiques. Això és especialment important per als fàrmacs

amb un marge terapèutic estret, en els quals el monitoratge farmacocinètic ens ajuda a garantir tractaments segurs i eficaços, a més d'optimitzar l'atenció al pacient per mitjà d'una individualització del tractament. Per tant, la seguretat i l'eficàcia són les dues raons principals que justifiquen el monitoratge dels tractaments.

El monitoratge implica el seguiment del tractament farmacològic, realitzar els canvis necessaris segons l'evolució clínica del pacient i considerar l'esquema ADME (absorció, distribució, metabolisme i excreció) del fàrmac. Les concentracions plasmàtiques, i també les mesures directes o indirectes de l'eficàcia del tractament, ajuden per al seguiment d'aquest i la presa de decisions, i altres vegades permeten detectar les causes d'ineficàcia o estudiar l'evolució d'intoxicacions medicamentoses. El monitoratge farmacocinètic és una pràctica que es duu a terme majoritàriament a l'hospital.

El monitoratge farmacocinètic es basa en la relació entre l'evolució temporal de les concentracions plasmàtiques d'un determinat fàrmac i la resposta farmacològica. Això és especialment útil quan és difícil mesurar la resposta en la pràctica clínica i quan hi ha una alta variabilitat interindividual en el comportament cinètic. Per tant, és important conèixer la relació entre la concentració i l'efecte, a més dels paràmetres que millor la defineixen.

Quins medicaments es monitoren?

Tots els tractaments farmacològics són susceptibles de monitoratge, i es pot fer seguiment de l'eficàcia i de la possible toxicitat. A continuació es descriuen quins són els medicaments dels quals es poden fer estudis farmacocinètics a partir de determinacions de concentracions plasmàtiques, a més de les recomanacions sobre les condicions de mostreig i els marges terapèutics (taula 1). Es tracta principalment de fàrmacs amb un marge terapèutic estret i que presenten una bona correlació entre la concentració i el seu efecte farmacològic. En general parlarem

Taula 1. Fàrmacs que es monitoren habitualment en la pràctica clínica: recomanacions i marge terapèutic

Fàrmac	Marge terapèutic	Primera determinació	Temps de monitoratge
Vancomicina	Infeccions greus: C_{\max} : 30-40 mg/l C_{\min} : 15-20 mg/l Bacterièmia: C_{\max} : 20-40 mg/l C_{\min} : 7-15 mg/l	A partir de la tercera dosi	C_{\max} : 2-3 h postdosi C_{\min} : predosi
Amikacina	En règim convencional: C_{\max} : 20-30 mg/l C_{\min} : 1-4 mg/l	En les primeres 24-48 h	C_{\max} : als 30 min de finalitzar la infusió e. v. o als 60 min de l'administració intramuscular C_{\min} : predosi
	En règim d'ampliació d'interval: C_{\max} : 45-60 mg/l C_{\min} : < 1 mg/l	Després de la primera dosi	C_{\min} : predosi
Gentamicina	En règim convencional: C_{\max} : 6-10 mg/l C_{\min} : < 2 mg/l	En les primeres 24-48 h	C_{\max} : als 30 min de finalitzar la infusió e. v. o als 60 min de l'administració intramuscular C_{\min} : predosi
	En règim d'ampliació d'interval: C_{\max} : 15-25 mg/l C_{\min} : < 1 mg/l	Després de la primera dosi	C_{\min} : predosi
Digoxina	1,2-2,6 nmol/l	4-5 dies	12-24 h postdosi
Liti	Mania/hipomania aguda: 1,0-1,5 mmol/l Profilaxi, tractament de la mania: 0,6-1,2 mmol/l Depressió: 0,3-0,6 mmol/l	4-5 dies	C_{\min} : 12 h postdosi
Valproat ^(a)	350-700 µmol/l	2-4 dies	C_{\min} : predosi matinal
Fenitoïna ^(a)	Nadons, nens < 3 mesos: 25-55 µmol/l Nens > 3 mesos i adults: 40-80 µmol/l	3-4 dies	C_{\min} : predosi matinal
Carbamazepina	17-51 µmol/l	2-6 dies	C_{\min} : predosi matinal
Ciclosporina ^(b)	Trasplantament de ronyó: < 3 mesos: 100-200 µg/l > 3 mesos: 150-250 µg/l Trasplantament de cor, de moll d'os: 150-300 µg/l Trasplantament de fetge: 400-800 µg/l	2-4 dies	C_{\min} : predosi matinal
Tacrolimús	Inducció: 10-15 µg/l Manteniment: 5-10 µg/l	Als 2-3 dies de l'inici	C_{\min} : predosi matinal
Àcid micofenòlic	C_{\min} : 2-5 mg/l (tècnica EMIT) C_{\min} : 1,3-3,5 mg/l (tècnica HPLC) AUC: 30-60 µg·h/ml	Als 3-4 dies de l'inici	C_{\min} : predosi matinal Per al monitoratge de l'AUC es necessiten entre 3 i 9 mostres (incloses C_0 i C_{6h})

^(a) Per a alguns antiepilèptics, com el valproat i la fenitoïna, en cas que s'emprin dosis de càrrega es pot avançar la primera determinació a les 24-48 hores. Per a la fenitoïna, si el malalt presenta hipoalbuminèmia o insuficiència renal, s'ha d'aplicar la correcció que correspongui.

^(b) Per a la ciclosporina i, en general, per a tots els immunosupressors, els marges terapèutics i les recomanacions per a la primera determinació poden variar segons el tipus i el protocol del trasplantament.

de concentracions plasmàtiques, encara que per a determinats fàrmacs es mesuren les concentracions sèriques (antidepressius) o en sang total (ciclosporina).^{1, 2}

1. Antimicrobians: habitualment es monitoren els aminoglucòsids (amikacina, gentamicina i tobramicina) i glicopèptids com la vancomicina. En alguns centres també es realitzen determinacions de concentracions plasmàtiques de colistina,³ linezolid o voriconazole. En el cas dels antimicrobians, és important conèixer les possibles variacions farmacocinètiques segons la situació clínica del pacient, com els canvis en els volums de distribució en malalts crítics o en l'activitat renal, a més de les relacions entre la farmacocinètica i la farmacodinàmica (PK/PD), les característiques de la infecció i la sensibilitat del microorganisme que s'ha de tractar.

2. Antiretrovirals: l'alta variabilitat intraindividual i interindividual en justifica el monitoratge, especialment en pacients amb insuficiència hepàtica i en malalts pediàtrics menors de cinc anys. El monitoratge tam-

bé permet detectar situacions de resistència, interaccions potencials o falta de compliment del tractament.

3. Fàrmacs antiarítmics: la determinació de la concentració de digoxina és una pràctica rutinària, encara que també es podria fer per a la quinidina, procainamida, disopiramida, mexiletina, flecaïnida, propafenona o amiodarona. Tots aquests són fàrmacs amb un marge terapèutic estret i amb risc d'interaccions i intoxicacions.

4. Fàrmacs anticonvulsionants: principalment fenitoïna, fenobarbital, carbamazepina, valproat, etosuximida i primidona. Són fàrmacs amb nombroses interaccions i un marge terapèutic estret i, per això, el monitoratge ens ajuda a garantir l'eficàcia anticonvulsiva i l'absència d'esdeveniments adversos.⁴

5. Immunosupressors: ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, everolimús i micofenolat. El monitoratge farmacocinètic en permet controlar l'eficàcia i la seguretat i estudiar la variabilitat en la biodisponibilitat oral.

6. Citostàtics: busulfà, metotrexat i mitotà. La determinació de la concentració d'aquests fàrmacs permet millorar-ne l'eficàcia i evitar-ne la toxicitat, a més de veure'n l'evolució en casos d'intoxicació i prendre les mesures oportunes. Per a fàrmacs com el metotrexat, és important conèixer les característiques farmacogenòmiques dels malats, que poden condicionar el metabolisme del medicament.

7. Hipnòtics/sedants: les benzodiazepines i els barbitúrics són susceptibles de monitoratge. Això permet fer el seguiment de les pautes de sedació amb benzodiazepines,⁵ i també de les intoxicacions causades per algun d'aquests fàrmacs.

8. Analgèsics: opiacis, salicilats i paracetamol. Es monitoren únicament en situacions d'intoxicació medicamentosa per veure'n l'evolució i aplicar-hi les mesures necessàries.

9. Altres: antidepressius, neurolèptics, benzodiazepines, liti, teofil·lina i cafeïna.

Recomanacions per monitorar les concentracions sèriques o plasmàtiques

• En quin tipus de malats s'haurien de monitorar les concentracions plasmàtiques de fàrmacs?

Tots aquells malats que puguin experimentar canvis importants en alguna de les etapes del procés ADME es poden beneficiar del monitoratge farmacocinètic. Per tant, els pacients amb canvis en l'**absorció** (per comorbiditats o interaccions), en la **distribució** (per canvis en els volums, com els malats crítics, pediàtrics, obesos o oncohematològics), en el **metabolisme** (per disfunció orgànica, alteracions genètiques o interaccions) o en l'**excreció** (per insuficiència renal) seran candidats a la determinació de les concentracions plasmàtiques.

• Es poden determinar les concentracions de medicaments en altres teixits?

La principal mostra biològica és la sang i, a més, s'han descrit models farmacocinètics que en permeten la interpretació. En cas que ens interessi conèixer la concentració en el lloc d'acció, normalment es pot extrapolar a partir de la sangüínia, però en determinades situacions es poden determinar concentracions en altres teixits.

Aquestes proves poden incloure l'anàlisi de saliva o líquid cefaloraquídi. Les mostres de saliva s'han correlacionat amb la fracció lliure de fàrmac, de manera que són útils en determinades situacions com la hipalbuminèmia, o en el cas de fàrmacs amb alta unió a albúmina. Tanmateix, el mostreig de teixits i altres líquids no sanguinis no està estandarditzat i encara és un punt de debat entre els professionals.

• Quan es recomana fer la primera determinació de concentracions?

Les concentracions d'un fàrmac depenen de les dosis administrades i de les característiques farma-

cocinètiques (volum de distribució i depuració), que condicionaran la semivida d'eliminació ($t_{1/2}$) i, per tant, el temps necessari per assolir l'equilibri d'estat estacionari (SS, de l'anglès *steady state*). L'SS reflecteix el moment en què la velocitat d'entrada del fàrmac a l'organisme iguala la velocitat de sortida i, per tant, la concentració plasmàtica es manté constant dins d'uns límits. Idealment, és en aquest moment quan es recomana fer la primera determinació de la concentració del fàrmac. Per exemple, la concentració de vancomicina es pot determinar a les 48 hores ($t_{1/2} = 6-8$ hores), mentre que per a la ciclosporina cal esperar 96 hores ($t_{1/2} = 19$ hores).⁶

Per preveure el temps necessari per arribar a l'SS també cal considerar l'estat del pacient (insuficiència renal, tècniques de depuració extrarenal, anasarca) i la presència de tractaments concomitants amb fàrmacs inductors o inhibidors enzimàtics que podrien afavorir interaccions o que podrien ser nefrotòxics.

Així mateix, és important considerar la duració del tractament, ja que si aquesta és curta, normalment no cal determinar la concentració del fàrmac. Per exemple, en el cas de la vancomicina es recomana no fer el monitoratge plasmàtic dels tractaments amb una duració prevista inferior a 48 h.⁷

No obstant això, en determinades subpoblacions especials (pacients crítics, obesos, pediàtrics, amb insuficiència renal o que reben tractament amb dosis elevades), en les quals hi ha més risc d'infradosificació o sobredosificació, es pot avançar la primera determinació i realitzar-la abans d'assolir l'SS per tal d'optimitzar els tractaments.^{8,9}

• Quin és el moment adequat de l'interval posològic per fer l'extracció?

Cada fàrmac té les seves peculiaritats pel que fa al moment òptim per a l'extracció de mostres (predosi o C_{min} , concentració intermèdia, o bé postdosi o C_{max}), però en qualsevol cas és necessari conèixer amb exactitud el moment de l'extracció de la mostra per interpretar els resultats adequadament. A més, s'ha de saber si és suficient una determinació única o si convé fer una corba de diversos punts per estimar l'àrea sota la corba (AUC), com és el cas d'alguns immunosupressors (micofenolat) i antineoplàstics (busulfà).

L'elecció del temps de mostreig també ha de considerar la situació clínica del pacient (per exemple, un pacient intoxicat requereix un monitoratge més freqüent) i la via d'administració.¹⁰ L'elecció entre determinació de la C_{min} o la C_{max} també depèn de l'índex PK/PD que permeti estimar millor l'eficàcia del fàrmac (per exemple, l'índex C_{max}/CMI per als aminoglicòsids o AUC/CMI per als glicopèptids)

Com a norma general, la C_{min} és la concentració que es determina en la majoria de casos, ja que és més reproducible i, normalment, es pot assumir que el fàrmac està en fase postdistributiva. La majoria de marges terapèutics fan referència a la C_{min} . La determinació de la C_{max} pot ser d'utilitat per obtenir informació sobre la toxicitat o l'eficàcia del fàrmac, com

és el cas dels aminoglicòsids o del metotrexat (per al tractament de l'osteosarcoma). El moment òptim per extraure les mostres per a l'estudi de la C_{\max} depèn de les propietats farmacocinètiques de cada fàrmac i de la forma d'administració. Pel que fa a la C intermèdia, s'utilitza en casos de sospita d'intoxicació, i també durant el tractament amb fàrmacs com la digoxina, la fenitoïna i el fenobarbital.¹¹

• Com es fa la determinació analítica?

És important estandarditzar el procés de recollida i processament de les mostres, però disposem d'informació limitada sobre la quantitat de sang necessària per fer les determinacions. Diversos analitzadors (TDx, TDxFLx, AxSYM, Cobas i Viva) requereixen volums petits de sèrum o plasma (100 µl) i, per tant, hi ha prou amb mostres de 2 ml de sang.¹² En determinats grups de malalts, com els nounats, en els quals la presa de mostres pot significar una limitació, es poden considerar volums mínims de 0,3 ml.¹³ Segons el fàrmac que s'ha d'estudiar, i tenint en compte la seva distribució dins les cèl·lules sanguínies, cal evitar l'hemòlisi per no obtenir resultats falsejats.

Una vegada presa la mostra, és important disposar d'un circuit que en garanteixi un trasllat ràpid al laboratori. Idealment, la determinació analítica s'ha de realitzar en les primeres dues hores després de l'extracció de la mostra i, si no fos possible, es pot considerar la refrigeració a 4 °C durant 24 hores.

Hi ha diverses tècniques per determinar les concentracions dels fàrmacs, i els immunoassajos són les més senzilles d'utilitzar i automatitzar.

• Interpretació i comunicació dels resultats

Per realitzar el monitoratge clínic és imprescindible conèixer algunes variables del pacient, com els antecedents patològics, la malaltia de base que motiva la indicació del fàrmac, la pauta posològica i els tractaments concomitants. Així, s'han de recollir les característiques biomètriques, els paràmetres bioquímics (les activitats renal i hepàtica, les proteïnes plasmàtiques i els electròlits), els hàbits de vida, la situació clínica, la resposta al tractament, els signes de toxicitat, la pauta posològica i els tractaments concomitants. Un resultat numèric aïllat no té cap sentit si no s'interpreta en el context global de la situació clínica del malalt. Tota aquesta informació ha d'acompanyar la sol·licitud de l'estudi farmacocinètic.¹⁴ Seguint aquests passos també serà fàcil detectar els possibles errors que es puguin produir en la presa de mostres, com ara horaris inadequats o mostres contaminades.

Un cop es tenen totes les dades del tractament i el resultat de la determinació, se'n fa l'estimació. Segons el fàrmac, es poden aplicar mètodes de regressió lineal o no lineal, com l'estimació bayesiana amb ajuda del programari adequat, sempre que es disposi de dades poblacionals i que aquest model poblacional estigui validat per a la població d'estudi.

La interpretació dels resultats obtinguts depèn de l'objectiu terapèutic, el qual està condicionat pel fàrmac estudiat, el malalt, la situació clínica i els tractaments

concomitants. Aquest fet es pot explicar clarament amb dos exemples: no es necessita la mateixa concentració plasmàtica d'un anticonvulsionant per a un tractament antiepilèptic en monoteràpia que si es tracta d'una combinació de dos o més fàrmacs, i tampoc no es tracta igual una infecció del tracte urinari per *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina que una meningitis. En el segon cas s'han d'assolir C_{\min} més altes per garantir que el tractament sigui eficaç.

Per completar adequadament el circuit, les recomanacions per al tractament han d'arribar a l'equip responsable del pacient i aquestes han d'incloure un resum de l'estudi farmacocinètic, la recomanació sobre la pauta a seguir i, si escau, instruccions per continuar el monitoratge del tractament.

Conclusions

La farmacocinètica clínica permet optimitzar els tractaments farmacoterapèutics dels malalts, per mitjà de l'estudi de la relació entre les dosis administrades la concentració plasmàtica i la resposta farmacològica. La pràctica d'aquesta activitat comprèn el coneixement dels paràmetres farmacocinètics i farmacodinàmics i dels models i mètodes dels estudis farmacocinètics, i es basa en la comprensió global de l'estat clínic del malalt i les seves característiques, les quals condicionen l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció del fàrmac.

Entre els fàrmacs que habitualment es monitoren hi ha entre d'altres alguns antiinfecciosos, la digoxina, els antiepilèptics i els immunosupressors. No obstant això, el monitoratge farmacocinètic és una eina que es pot aplicar a altres grups de medicaments i que pot ser molt útil en determinades poblacions especials o en situacions clíniques especials.

Conflicte d'interès:

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

- Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. Principles of therapeutic drug monitoring. 4a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 286-632.
- Grupo Español de Farmacocinética y Farmacogenómica de la SEFH. Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1ª edición. Madrid:SEFH. 2011.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de prescripción terapéutica. Información de medicamentos autorizados en España. Barcelona: Pharma Editores, S.L.; 2011. [Data de la darrera actualització: 18 de juny de 2008.]
- Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilepticos. Farm Hosp. 2011;35:326-39.
- Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. Pharmacotherapy 2007;27(3):389-98.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm. 2009;66:82-98.
- Warner A, Biddinger P, Macpherson C, Retzinger G. Effective use of therapeutic drug monitoring: part 1. Timing issues. Lab Lines 1999;5.
- Murphy JE. Clinical pharmacokinetics. 4a ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2008.
- Tobin CM, Darville JM, Thomson AH, Sweeney G, Wilson JF, MagGowan AP, et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view? The results of a UK Nati-

onal External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) for antibiotic assays questionnaire. J Antimicrob Chemother 2002;50:713-8.

10. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. Farm Hosp. 2002;12:625-64.

11. Sallas WM. Development of limited sampling strategies for characteristics of a pharmacokinetic profile. J Pharmacokin Biopharm. 1995;23:515-29.

12. Álvarez-Lerma F, Grau S, Marín-Casino M, Olaechea P, Sánchez M, Martín E, et al.; GEIPC-SEIMC. Monitorización de las concentraciones plasmáticas de antibióticos en hospitales españoles. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:14-9.

13. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al.; GEIPC-SEIMC. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26(4):230-9.

14. Doménech J, Martínez J, Pla JM. Biofarmacia y farmacocinética. 1a reimpressió. Vol. 1. Madrid: Síntesis; 2001. p. 355-89.

15. Therapeutic Drug Monitoring (Review articles). Br J Clin Pharmacol. 2001;52(S1):1-108.



CedimCat

Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Desembre 2011**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2011 (2)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS



<http://medicaments.gencat.cat>