

RECOMENDACIONES

sobre el uso de inmunosupresores genéricos en el trasplante

segundo documento de consenso



Promotor



Colaboradores



RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE INMUNOSUPRESORES GENÉRICOS EN EL TRASPLANTE: SEGUNDO DOCUMENTO DE CONSENSO

Autores:

● SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE (SET)

Mercè Brunet Serra

Farmacología y Toxicología. SBGM.

Hospital Clínic de Barcelona

Universidad de Barcelona

Marta Crespo Barrio

Servicio de Nefrología

Hospital del Mar, Barcelona

Instituto de Investigación Médica del Hospital del Mar (IMIM), Barcelona

● SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA (SEFH)

Mónica Marín Casino

Farmacia Hospitalaria

Hospital del Mar, Barcelona

Lorena Santulario Verdú

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario de Bellvitge

● SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA (SEFC)

María de los Ángeles de Cos Cossío

Farmacología Clínica

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria

María José Pedrosa Martínez

Farmacología Clínica

Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz

● SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA (SEMERGEN)

Laura Aliaga Gutiérrez

Medicina Familiar y Comunitaria

Grupo de trabajo de Gestión del Medicamento, Inercia Clínica y

Seguridad del Paciente (GIS) de SEMERGEN

Centro de Salud Sevilla la Nueva, Madrid

Vicente J Olmo Quintana

Servicio de Farmacia AP-Gerencia AP Gran Canaria

Grupo de trabajo de Gestión del Medicamento, Inercia Clínica y

Seguridad del Paciente (GIS) de SEMERGEN

Hospital Dr. Negrín, Gran Canaria, Las Palmas

Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEI/ CEIm) del Hospital

Dr. Negrín, Gran Canaria, Las Palmas

● **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA (S.E.N.)**

Auxiliadora Mazuecos Blanca

Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Emilio Rodrigo Calabia

Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL,

Universidad de Cantabria

● **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE HEPÁTICO (SETH)**

Eva M^a Montalvá Orón

Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante

Hospital Universitario La Fe, Valencia

Manuel Luis Rodríguez-Perálvarez

Sección de Hepatología y Trasplante Hepático

Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd y

Universidad de Córdoba

● **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA (SEC)
ASOCIACIÓN DE INSUFICIENCIA CARDÍACA Y TRASPLANTE**

Luis Almenar Bonet

Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Red de Investigación Cardiovascular (CIBERCV)

Nicolás Manito Lorite

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco

Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

● **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA
(SEPAR) ÁREA DE TÉCNICAS Y TRASPLANTE PULMONAR**

Carlos Bravo Masgoret

Programa de Trasplante Pulmonar

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Ángel Salvatierra Velázquez

Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

ÍNDICE

- 4** SIGLAS
- 5** INTRODUCCIÓN
- 9** MÉTODOS
- 10** DETERMINACIÓN DE LA BIOEQUIVALENCIA
- 12** MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES NO SUSTITUIBLES EN ESPAÑA
 - 12 CICLOSPORINA
 - 13 TACROLIMUS
 - 17 SIROLIMUS Y EVEROLIMUS
 - 17 ÁCIDO MICOFENÓLICO: MICOFENOLATO DE MOFETILO Y MICOFENOLATO DE SODIO
- 20** RECOMENDACIONES
 - 20 RELATIVAS AL PERSONAL SANITARIO
 - 21 RELATIVAS AL PACIENTE
 - 22 RELATIVAS A LOS REQUERIMIENTOS DE LOS ESTUDIOS EN BIOEQUIVALENCIA
 - 22 RELATIVAS A LOS REQUERIMIENTOS EN ATENCIÓN PRIMARIA
- 23** REFERENCIAS

SIGLAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AUC	Área bajo la curva
C0	Concentración basal o predosis
Cmax	Concentración máxima
EC-MPS	<i>Enteric-coated mycophenolated sodium</i> (micofenolato de sodio con recubrimiento entérico)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESOT	<i>European Society for Organ Transplantation</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>
IATDMCT	<i>International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology</i>
IC90%	Intervalos de confianza al 90%
IPV	Variabilidad intraindividual
ITU	Infección del tracto urinario
MMF	Micofenolato mofetilo
MPA	Ácido micofenólico
mTOR	Molécula diana de rapamicina
SATOT	Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos
SCT	Sociedad Catalana de Trasplante
SD	<i>Standard deviation</i>
SEC	Sociedad Española de Cardiología
SEFC	Sociedad Española de Farmacología Clínica
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SEN	Sociedad Española de Nefrología
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SET	Sociedad Española de Trasplante
SETH	Sociedad Española de Trasplante Hepático
SMT	Sociedad Madrileña de Trasplantes
STCV	Sociedad de Trasplantes de la Comunidad Valenciana
Tac	Tacrolimus
TH	Trasplante hepático
tmax	Tiempo en alcanzar la concentración máxima
TR	Trasplante renal
UE	Unión Europea
VHZr	Virus herpes zóster

INTRODUCCIÓN

España es el país con mayor tasa de donación de todo el mundo y lidera junto a Estados Unidos el ranking mundial de trasplantes (1–3). El éxito médico de los trasplantes es posible gracias, entre otros factores, a la innovación continua en medicamentos inmunosupresores, que previenen el rechazo del injerto y mejoran los resultados de supervivencia después del trasplante (4). En la última década diversos documentos de consenso internacionales establecen recomendaciones para un uso y monitorización personalizados de los medicamentos inmunosupresores con el objetivo de mejorar su perfil de eficacia y seguridad (5–10).

Cabe destacar que los medicamentos inmunosupresores innovadores suponen un gasto importante para el sistema sanitario, lo cual podría limitar el acceso a medicamentos (11). Ello es debido a que el coste de desarrollar y comercializar un nuevo medicamento es extremadamente alto y, después de su aprobación, los medicamentos innovadores permanecen bajo protección de una patente durante un periodo de 10 años desde su autorización (12). Una vez que la patente ha expirado, se pueden aprobar medicamentos genéricos y estar disponibles en el mercado.

La sustitución de medicamentos innovadores por genéricos tiene el potencial de generar ahorro de costes y, por lo tanto, puede ser un componente esencial para mantener una atención médica integral y equitativa (13,14), especialmente dentro de los sistemas públicos de salud, a menudo con recursos limitados (13). Para ciertas clases de medicamentos, los estudios publicados no muestran diferencias en los resultados entre los medicamentos genéricos y los innovadores y, por lo tanto, la sustitución en muchos casos no es motivo de preocupación (15). Sin embargo, la sustitución de medicamentos con un índice terapéutico estrecho, como algunos inmunosupresores, es más controvertida (16). Actualmente, existen medicamentos genéricos para muchos de los tratamientos inmunosupresores que se utilizan en el trasplante (Tabla 1). Para la aprobación de un medicamento genérico, según la normativa vigente en España, este debe mostrar bioequivalencia con la versión innovadora en adultos sanos, pero no es necesario demostrar bioequivalencia o eficacia y seguridad clínica en pacientes con un órgano trasplantado (14,16).

En el año 2011, la Sociedad Española de Trasplante (SET), la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos (SATOT), la Sociedad Catalana de Trasplante (SCT), la Sociedad Madrileña de Trasplantes (SMT) y la Sociedad de Trasplantes de la Comunidad Valen-

ciana (STCV) publicaron un Documento de Consenso en el que se mostraba la preocupación de los profesionales del trasplante de órganos sobre la sustitución de inmunosupresores de margen terapéutico estrecho por genéricos (16). El manejo de estos medicamentos es complejo, además de por su estrecho margen terapéutico, porque presentan una elevada variabilidad farmacocinética inter e intraindividual, principalmente durante el período postrasplante inmediato en este último caso. Además, la exposición estable de estos medicamentos depende de una serie de variables como son: la adherencia al tratamiento, las interacciones medicamentosas, el genotipo de las enzimas que intervienen en su metabolismo (principalmente CYP3A) y la biodisponibilidad que es dependiente de la formulación (5,8).

Asimismo, las situaciones de sobreexposición o exposición insuficiente pueden tener consecuencias clínicas muy graves. Por ello es necesario ajustar las dosis a administrar en cada paciente, mediante la monitorización de las concentraciones en sangre, con el objetivo de alcanzar las concentraciones diana establecidas para cada período postrasplante (5–10). Además, la diferencia en aspecto y presentación de algunos medicamentos genéricos respecto al innovador podría llevar a confusiones en la toma de la medicación y poner en riesgo la seguridad del injerto y del paciente.

En el primer documento de consenso (16) se reclamaba que ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo (MMF), ácido micofenólico (MPA), sirolimus y everolimus fueran considerados medicamentos no sustituibles y por tanto no pudieran sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor (16). Los inmunosupresores, tanto genéricos como innovadores o de referencia, son medicamentos de “diagnóstico hospitalario”, es decir, de prescripción por determinados médicos especialistas, en nuestro caso los médicos especialistas expertos en trasplante, aunque la dispensación, administración y seguimiento puede realizarse fuera del hospital.

El tratamiento farmacológico y, en especial, la inmunosupresión tienen una notable influencia en la evolución clínica del injerto y del paciente. Una terapia inmunosupresora excesiva está asociada a la aparición de infecciones, enfermedades malignas, nefrotoxicidad, incremento del riesgo cardiovascular y a una mayor pérdida del injerto y muerte del paciente (17). Además, el incremento de las tasas de supervivencia facilita que muchos de estos pacientes desarrollen a lo largo de su vida más de una enfermedad crónica, aumentando los riesgos asociados al uso de inmunosupresores. Por todo ello, una buena comunicación entre los distintos ámbitos asistenciales, y en especial entre el médico prescriptor (ámbito hospitalario) y Atención Primaria es imprescindible para garantizar la eficacia y seguridad de estos medicamentos y mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado.

Actualmente ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus se consideran fármacos no sustituibles en el paciente trasplantado. En esta última década diversos estudios han evaluado la bioequivalencia de los inmunosupresores genéricos con sus correspondientes innovadores, así como el perfil de seguridad y eficacia asociado al uso de inmunosupresores genéricos en el paciente trasplantado.

El objetivo del presente documento es actualizar el documento de consenso de 2011, teniendo en cuenta la regulación actual en España y los datos recientes sobre la seguridad, eficacia y efectividad del cambio de inmunosupresores en el trasplante de órganos, además de mostrar las recomendaciones de expertos y el posicionamiento de distintas Sociedades Científicas a este respecto.

Tabla 1. Principales inmunosupresores usados en el trasplante en España.

Inmunosupresor de referencia		Existe genérico	Genéricos disponibles en España*	Considerado no sustituible (AEMPS)	
Forma farmacéutica	Nombre comercial				
Inhibidores de la calcineurina					
Ciclosporina	Cápsulas blandas	Sandimmun Neoral®	Sí	Ciqorin®	No sustituible
	Solución oral	Sandimmun Neoral®	Sí		
	Concentrado para solución para perfusión	Sandimmun®	Sí		
Tacrolimus	Cápsulas	Prograf®	Sí	Adoport®, Tacni®, Tacrolimus Cinfa®, Tacrolimus Stada®	No sustituible
	Cápsulas de liberación prolongada	Advagraf®	Sí	Conferoport®, Tacforius®	
	Comprimidos de liberación sostenida (Melted dose)	Envarsus®	No		
	Granulado para suspensión oral	Modigraf®	No		
	Concentrado para solución para perfusión	Prograf®	No		
Inhibidores de la molécula diana de rapamicina					
Sirolimus	Comprimidos	Rapamune®	Sí		No sustituible
	Solución oral	Rapamune®	Sí		
Everolimus	Comprimidos	Certican®	Sí	**	No sustituible
	Comprimidos dispersables	Certican®	No		

Antiproliferativos					
Micofenolato mofetilo	Cápsulas 250 mg, comprimidos 500 mg	CellCept®	Sí	Micofenolato de Mofetilo Accord®, Micofenolato de Mofetilo Aristo®, Micofenolato de Mofetilo Aurovitas®, Micofenolato de Mofetilo Cinfa®, Micofenolato de Mofetilo Genesis®, Micofenolato de Mofetilo Kern Pharma®, Micofenolato de Mofetilo Normon®, Micofenolato de Mofetilo Sandoz®, Micofenolato de Mofetilo Stada®, Micofenolato de Mofetilo Tecnigen®, Micofenolato de Mofetilo Tillomed®, Myfenax®	Sustituible
	Polvo para suspensión oral	CellCept®	Si		
	Polvo para concentrado para solución para perfusión	CellCept®	Sí	Micofenolato de Mofetilo Accord®.	
Ácido micofenólico (como micofenolato de sodio)	Comprimidos gastroresistentes	Myfortic®	Sí	Ceptava®, Acido Micofenólico Accord Healthcare®	Sustituible
Azatioprina	Comprimidos	Imurel®	Sí		
		Immufalk®			
	Polvo para solución inyectable	Imurel®	Sí		
Bloqueantes de la coestimulación de linfocitos T					
Belatacept	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Nulojix®	No	***	
Corticosteroides					
Prednisona	Comprimidos	Dacortin®	Sí	Múltiples nombres comerciales	Sustituible

Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). * Según AEMPS, a 25 de febrero de 2021. ** En España hay comercializados genéricos de everolimus pero para otras indicaciones. *** Medicamento biológico.



MÉTODOS

Participación de un grupo de expertos, miembros de la Sociedad Española de Trasplante SET, la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), Asociación de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), el Área de Técnicas y Trasplante Pulmonar de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

Se ha realizado una revisión de los documentos de consenso, guías sobre los requerimientos para estudios de bioequivalencia establecidos por las agencias oficiales, y guías de expertos sobre recomendaciones para llevar a cabo de forma apropiada el cambio entre medicamentos inmunosupresores innovadores y genéricos (o entre genéricos). Además, se ha realizado una revisión narrativa de la literatura. Se han buscado en PubMed los siguientes términos: “Drugs, Generic”[Mesh]; “Drug Substitution”[Mesh] AND “Therapeutic Equivalency”[Mesh]; “Transplantation”[Mesh]; “Cyclosporine”[Mesh]; “Tacrolimus”[Mesh]; “Everolimus”[Mesh]; “Sirolimus”[Mesh]; “Mycophenolic Acid”[Mesh]; Mycophenolate mofetil; “Immunosuppressive Agents”[Mesh]. También se han revisado las citas de las revisiones narrativas o sistemáticas y de los metaanálisis encontrados.

El grupo de expertos ha participado en la elaboración y revisión del documento utilizando correo electrónico y reuniones virtuales de grupo. El consenso de todo el documento se ha realizado a través de diversas reuniones vía telemática.



DETERMINACIÓN DE LA BIOEQUIVALENCIA

Los criterios exigidos en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos genéricos con respecto al innovador o de referencia son idénticos a los exigidos por la *European Medicines Agency* (EMA) y son más exigentes que los de otros países desarrollados como Estados Unidos (12,18).

Un medicamento genérico debe contener el mismo principio activo y la misma dosis que el medicamento de referencia, aunque puede diferir en los excipientes. Además, debe tener la misma forma farmacéutica que la del medicamento de referencia, salvo en el caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral (por ejemplo, cápsulas y comprimidos).

El concepto de medicamento genérico es muy similar para todas las agencias reguladoras del mundo, aunque existen algunas diferencias pequeñas. Por ejemplo, en Estados Unidos y Canadá un medicamento genérico no solo debe contener el mismo principio activo, sino la misma sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados del mismo. Por el contrario, para la AEMPS y la EMA, se considera que todas estas formas químicas forman parte de un mismo principio activo (12,19).

En cualquier caso, la autorización del genérico se basa en la demostración de bioequivalencia con el producto de referencia. Estos estudios se realizan generalmente en adultos jóvenes sanos y habitualmente varones (18). Los criterios para demostrar la bioequivalencia no son idénticos en todos los países y varían en aspectos tales como el rango de aceptación de posibles diferencias, o los criterios a aplicar en medicamentos de estrecho margen terapéutico o medicamentos con alta variabilidad intraindividual (IPV, por sus siglas en inglés) (12,20).

Determinación de la bioequivalencia

Los parámetros básicos que se analizan en los estudios farmacocinéticos de bioequivalencia son el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (C_{max}) y, en ocasiones, el tiempo en el que se alcanza dicha concentración máxima (t_{max}).

En general, tanto para la EMA como para la U.S. *Food and Drug Administration* (FDA), se considera que un medicamento genérico y el medicamento de referencia son bioequivalentes cuando el intervalo de confianza del 90% de los cocientes test/referencia para C_{max} y AUC medidos en escala logarítmica están en el rango 80-125% (12). Esto significa que no solo el cociente entre genérico y referencia para AUC y C_{max} debe estar entre 0,80 y 1,25, donde 1,00 representa la identidad, sino que también los extremos del intervalo de confianza del 90% de estos cocientes deben estar dentro del intervalo 0,80-1,25 (12).

Sin embargo, la EMA, al igual que otras agencias reguladoras como la canadiense (21), tiene otros criterios más estrictos para determinar la bioequivalencia en el caso de medicamentos de índice terapéutico estrecho, como muchos de los inmunosupresores que se utilizan en el paciente trasplantado. Para esta categoría de medicamentos, el valor del AUC, y en ocasiones el de la C_{max}, debe situarse entre el 90 y el 111,11% en lugar de entre el 80 y el 125% (22). No obstante, los criterios no son uniformes para todos los medicamentos inmunosupresores con un índice terapéutico estrecho.

Ciclosporina se considera un fármaco de índice terapéutico estrecho por la EMA y, para considerar la bioequivalencia, se requieren límites de aceptación del 90,00-111,11% tanto para el AUC como para la C_{max}, y en el caso de la formulación oral, tanto en ayunas como posprandial (23). Sin embargo, aunque tacrolimus también se considera un medicamento con un índice terapéutico estrecho, los criterios de aceptación de bioequivalencia para tacrolimus son 90-111,11% para el AUC y el rango habitual de 80-125% para la C_{max} en los estudios de dosis única de bioequivalencia (23).

Sirolimus y everolimus también se consideran medicamentos con un índice terapéutico estrecho y, al igual que tacrolimus, los criterios de aceptación de bioequivalencia son 90-111,11% para el AUC y 80-125% para la C_{max}, tanto en ayunas como con alimentos (9,24,25). Por el contrario, el MPA, principio activo de MMF y micofenolato de sodio (EC-MPS), no se considera de índice terapéutico estrecho y se utilizan los rangos habituales, 80-125%, para determinar la bioequivalencia (26,27).



MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES NO SUSTITUIBLES EN ESPAÑA

El listado exhaustivo de medicamentos no sustituibles por otro con igual principio activo está disponible en la página web de la AEMPS (última actualización 4/9/2018) (28).

De acuerdo con los últimos cambios regulatorios, entre estos medicamentos no sustituibles se encuentran cuatro inmunosupresores que se consideran principios activos de estrecho margen terapéutico:

- Ciclosporina.
- Tacrolimus.
- Everolimus.
- Sirolimus.

Estos medicamentos, por razón de sus características, constituyen una excepción a los criterios generales de sustitución por el farmacéutico y no pueden sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor (29).

■ Ciclosporina

La ciclosporina se registró por primera vez en Suiza en diciembre de 1982 y fue el primer inhibidor de la calcineurina que perdió la patente (30). En 1993 el fabricante desarrolló una nueva formulación microemulsionada (Neoral®) que mejoraba sus características farmacocinéticas (30). Tras el fin de la vigencia de la nueva formulación se han desarrollado numerosos genéricos de ciclosporina.

Una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2015 por Molnar *et al.* (31) evaluó el uso de inmunosupresores en pacientes portadores de un trasplante de órgano sólido e incluyó 32 estudios con ciclosporina: 28 en trasplante renal, uno en trasplante de hígado y tres en trasplante de corazón. En estos estudios se comparaba el fármaco original (Sandimmun Neoral®) con 12 genéricos. El tamaño muestral variaba entre 11 y 221 pacientes. La edad media de los pacientes en la mayoría de los estudios estaba entre 40 y 50 años (31).

Diez de los estudios, nueve en trasplante renal y uno en trasplante hepático, aportan datos farmacocinéticos de bioequivalencia, con datos de AUC y Cmax con intervalos de confianza del 90%. En todos ellos los intervalos estaban dentro de los umbrales de bioequivalencia de la FDA (32–41). Sin embargo, siete estudios no cumplían con los criterios de bioequivalencia de la EMA (32–34,38–41). El análisis agregado de los dos ensayos aleatorizados en pacientes con trasplante renal, concluyó que se cumplían los criterios de bioequivalencia de la FDA pero no de la EMA (31,34,39). El análisis agregado de siete estudios de intervención no aleatorizados en trasplantados renales mostró, sin embargo, que se cumplían los criterios de bioequivalencia tanto de la FDA como de la EMA (31–33,35–38,41).

Respecto a la evolución clínica, el seguimiento varió entre una semana y un año. El rechazo agudo se informaba en 16 estudios. En ocho de estos estudios no se comunicaron episodios de rechazo agudo (37,38,42–47). Dos estudios en receptores de trasplante renal que describen una alta tasa de rechazo, principalmente en el grupo con tratamiento genérico, eran estudios retrospectivos con controles históricos (48,49).

Actualmente en España disponemos de un único genérico de ciclosporina, Ciqorin®, bioequivalente con Sandimmun Neoral®, estudiado en pacientes con trasplante renal (50) y cuyos datos se resumen en la tabla 2.

Los datos de la sustitución del tratamiento en pacientes pediátricos son muy escasos. De igual manera que en adultos, los autores concluyen que en el cambio de innovador a genérico es imprescindible una monitorización muy estrecha para prevenir situaciones desfavorables (51).

■ Tacrolimus

Tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina de uso generalizado en el contexto del trasplante desde los años 90 (30) y es el más empleado en trasplantes de órganos sólidos (52–56). Se considera un fármaco de clase 2 en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Este sistema clasifica los medicamentos según su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. Los fármacos de clase 2, como tacrolimus, tienen baja solubilidad y alta permeabilidad. Por lo tanto, su disolución en el tracto gastrointestinal es un paso que condiciona la velocidad de absorción (8,30,57).

Medicamentos inmunosupresores no sustituibles en España

Durante la última década diversos estudios han puesto de manifiesto la relación entre la exposición de tacrolimus y la evolución clínica del injerto y del paciente en trasplante renal y hepático (5,58–61). Se recomienda monitorizar el AUC durante la primera semana postrasplante, al final del primer mes, antes de proceder a la minimización de la inmunosupresión y en situaciones clínicas específicas asociadas a una exposición inestable (5). Se conoce que una elevada IPV en la concentración basal o predosis (C_0) de tacrolimus (Coeficiente de Variabilidad, $CV > 30\%$) puede actuar como factor predictivo de mala evolución clínica del injerto y mayor desarrollo de anticuerpos donante-específicos (58,61–65). Recientemente, la ratio C_0/Dosis (C_0/D) de tacrolimus con valor $< 1,05 \text{ ng/mL/mg}$, observada en pacientes metabolizadores rápidos, se asocia a mayor requerimiento de dosis para alcanzar las C_0 diana y, en algunos pacientes, a valores de C_{max} y AUC elevados, con mayor potencial para producir nefrotoxicidad o infección por BK virus (66–69). Diversos factores están implicados en la elevada IPV, entre otros: la adherencia al tratamiento, las interacciones medicamentosas, el genotipado *CYP3A*, la fisiopatología del paciente y el cambio de formulación del fármaco innovador por un genérico o entre genéricos (5,57,69–72).

En conjunto toda esta información sugiere que es necesario realizar una monitorización de la exposición de tacrolimus no solo para alcanzar las concentraciones diana sino para mantenerlas en el rango adecuado en los diferentes periodos establecidos postrasplante (5,69). Por ello es necesario intensificar la monitorización farmacocinética y clínica en todas aquellas situaciones susceptibles de elevada variabilidad en la exposición de tacrolimus, como puede suceder en el cambio del fármaco innovador por un genérico o entre genéricos.

Los datos más recientes sobre la bioequivalencia de los medicamentos genéricos de tacrolimus de liberación inmediata (innovador, Prograf® liberación inmediata, administrado cada 12h) en pacientes portadores de trasplante y su evolución clínica provienen de un metaanálisis publicado en 2020 (Kahn *et al*) que incluye 17 estudios en trasplante renal y trasplante hepático, publicados entre 2012 y 2017 en los que se evaluaron cinco formulaciones genéricas de tacrolimus de liberación inmediata diferentes (73–90). En este metaanálisis, respecto a la bioequivalencia de estos genéricos, el 33,3% de los estudios demostraron bioequivalencia para el valor del AUC según los criterios de la EMA y el 55,6% para la C_{max} (73). Sin embargo, en un análisis agregado de los datos del AUC, el resultado fue de 106,3 (IC95%: 103,8-108,7), que se encuentra dentro del intervalo de aceptación de bioequivalencia de la EMA. El análisis de subgrupos por órgano evidenció estimaciones similares en el trasplante hepático y en el trasplante renal.

Hay que destacar que, en un análisis por subgrupos teniendo en cuenta el uso *de novo* frente a la sustitución del innovador por el genérico, los resultados son sustancialmente diferentes. Los estudios de sustitución estuvieron dentro de los límites requeridos para el AUC y la C_{max} , pero en los estudios sobre el uso *de novo* no se cumplieron los requisitos de bioequivalencia de la EMA ni para el AUC ni para la C_{max} . En este último caso debe considerarse que en los primeros días postrasplante la variabilidad individual es significativamente elevada y por

Medicamentos inmunosupresores no sustituibles en España

ello se requiere incluir en los estudios un número de pacientes mayor para llegar a resultados concluyentes. En el caso de la C_{max}, la estimación combinada de todos los estudios demostró bioequivalencia tanto en base a los requisitos de la EMA como de la FDA. Además, al estratificar por órgano, se evidenció estimaciones similares en el trasplante hepático y en el trasplante renal (73).

Respecto a la evolución clínica, se estudió el rechazo agudo demostrado por biopsia en cinco estudios que incluyeron 365 pacientes portadores de un trasplante hepático (191 *de novo* y 174 tras la sustitución de innovador por genérico) y nueve estudios que incluyeron 883 receptores de trasplante renal (735 *de novo* y 148 tras la sustitución). Todos los estudios tenían un diseño paralelo aunque solo dos eran ensayos controlados aleatorizados (78,80). En el 92,9% de los estudios se describió el mismo riesgo de rechazo con tacrolimus innovador o genérico (RR: 0,84, IC95%: 0,65-1,09). Mientras que los estudios *de novo* mostraron un riesgo inferior con el genérico (RR: 0,75, IC95%: 0,63-0,90), los estudios de sustitución mostraron un riesgo superior (RR: 1,93, IC95%: 1,00-3,70).

Referente a los genéricos de la formulación innovadora de Advagraf® (Astellas) de liberación retardada, los resultados obtenidos en una población de voluntarios sanos con el fármaco Conferoport® (Sandoz) demuestran bioequivalencia para la C_{max} y el AUC, según criterios de la EMA (91). Los resultados de un estudio de sustitución llevado a cabo en pacientes trasplantados renales corroboran esta bioequivalencia para la C_{max} y el AUC entre el fármaco genérico y el innovador (92,93).

Medicamentos inmunosupresores no sustituibles en España

Tabla 2. Resultados de los estudios prospectivos de medicamentos genéricos registrados en España en pacientes trasplantados.

MEDICAMENTO DE REFERENCIA	MEDICAMENTO GENÉRICO	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN ESTUDIADA	BIOEQUIVALENCIA		RESULTADOS	EFECTOS ADVERSOS	SEGUIMIENTO	PAUTA INMUNOSUPRESORA	
					AUC h·ng/mL (IC 90%)	C _{max} ng/mL (IC 90%)					
Sandimmm Neoral® (cápsulas blancas)	Generic Hi® (Sandoz)	Alloway RR, PlosMed 2017	Prospectivo Aleatorizado Cruzado PK en nivel estable	TR n = 71 PK n = 65 Media 4,1 (0,8-7,4) años post-trasplante Mediana 3,5 (0,6-5,3) años post-trasplante	<ul style="list-style-type: none"> Prograt®: 60,0 (22,2-97,8) Sandoz: 61,8 (21,2-102,4) (p = 0,409) Sandoz/ Prograt®: 1,02 (0,97-1,09) 	<ul style="list-style-type: none"> Prograt®: 9,1 (3,6-14,6) Sandoz: 9,6 (4,1-15,1) (p = 0,199) Sandoz/ Prograt®: 1,09 (1,01-1,18) 	Perfil fármaco-cinético similar. No episodios de rechazo.	Con Prograt®: 21 efectos adversos en 12 pacientes Con Sandoz: 9 efectos adversos en 8 pacientes	28 días	<ul style="list-style-type: none"> Corticoides Ácido micofenólico 	
											<ul style="list-style-type: none"> Prograt®: 115 (88-142) Tacni®: 136 (98-174) (p < 0,01) Tacni®/ Prograt®: 1,17 (1,10-1,23)
Sandimmm Neoral® (cápsulas blancas)	Generic Hi® (Sandoz)	Alloway RR, PlosMed 2017	Estudio de bioequivalencia, prospectivo, aleatorizado, cruzado (6 entrecruzamientos)	TRI y TH con función y dosis estable n = 71 (35 TR, 36 TH) Mediana: TR 4,5 (3,3-7,9) años post-trasplante TH 3,2 (1,8-6,9) años post-trasplante	<ul style="list-style-type: none"> Prograt®: 92,86 (83,41-103,38) TAC Sandoz: 97,93 (88,33-108,58) Sandoz/ Prograt®: 1,05 (1,01-1,09) TH: 62,26 (53,87-71,96) TAC Sandoz: 65,26 (56,02-76,01) Sandoz/ Prograt®: 1,05 (1,01-1,09) 	<ul style="list-style-type: none"> Prograt®: 14,47 (12,57-16,65) TAC Sandoz: 15,72 (13,67-18,08) Sandoz/ Prograt®: 1,09 (1,03-1,15) TH: 10,49 (8,92-12,34) TAC Sandoz: 11,16 (9,38-13,29) Sandoz/ Prograt®: 1,06 (1,02-1,11) 	Los genéricos evaluados son bioequivalentes y cumplen con los estándares de la FDA para fármacos de margen terapéutico estrecho	Sin diferencias	42 días	<ul style="list-style-type: none"> Basiliximab Corticoides (11,3%) Micofenolato sodico 	
											<ul style="list-style-type: none"> Neoral®: 2284 ± 783 Ciqorin®: 2452 ± 767 Neoral®: 2472 ± 784
CellCept®	Myfenax®	Rutkowski Ann Transplant 2011	Prospectivo Unicéntrico No aleatorizado	TR de novo, de cadáver n = 34	Estudio clínico	Estudio clínico	<ul style="list-style-type: none"> CellCept®: 49,85 (SD 20,83) (13,44-93,46) Myfenax®: 48,26 (SD 21,22) (15,68-111,89) Myfenax®/CellCept®: 14,31 (SD 8,34) (3,72-36,35) AUC_{0-12h}: 0,959 (0,899-1,023) AUC_{0-6h}: 0,923 (0,865-0,984) 	<ul style="list-style-type: none"> Myfenax® vs. CellCept® Rechazo agudo 4 (26,6%) vs. 3 (20%) p > 0,05 Retraso función injerto 6 (40%) vs. 3 (20%) p > 0,05 	Diarrea (2 casos en cada grupo)	635 días	<ul style="list-style-type: none"> Basiliximab: 1 Corticoides: 15 Tacrolimus (Prograt®): 11 Ciclosporina (Neoral®): 4

AUC: área bajo la curva; C_{max}: concentración máxima; FDA: Food and Drugs Administration; GFR: glomerular filtration rate (tasa de filtración glomerular estimada por el aclaramiento de iohexol); IC 90%: intervalo de confianza al 90%; ITU: infección del tracto urinario; SD: standard deviation (desviación estándar); TAC: tacrolimus; TH: trasplante hepático; TR: trasplante renal; VHZr: virus herpes zóster.

En población pediátrica hay muy pocos datos (30). En niños receptores de trasplante renal se han notificado niveles valle de tacrolimus más bajos cuando el tratamiento de los pacientes se cambió a un genérico, lo que requirió ajustes de dosis y un seguimiento estrecho (94). Estudios más recientes han mostrado resultados similares (95). En un estudio farmacocinético poblacional de tacrolimus en pacientes pediátricos, el polimorfismo del gen *CYP3A5* y el tipo de formulación fueron las variables que más influyen en la farmacocinética (96). No obstante, en el estudio de Naicker *et al*, el cambio de Prograf® al genérico de Sandoz determinó cambios en las concentraciones valle que no fueron significativos; sin embargo, se encontró un mayor número de rechazos agudos, sin diferencias significativas, que se atribuyeron a problemas de adherencia al tratamiento (97).

■ Sirolimus y everolimus

Sirolimus y everolimus son inhibidores de la molécula diana de rapamicina (mTOR) incluidos en el arsenal de tratamiento de los pacientes con trasplante. El primer genérico de sirolimus fue aprobado por la FDA en septiembre de 2014 (18). No se han publicado estudios que comparen el innovador de sirolimus con su formulación genérica en pacientes trasplantados. Tampoco se han encontrado estudios comparativos con everolimus, pues la aprobación de sus genéricos es muy reciente (98).

■ Ácido micofenólico: micofenolato de mofetilo y micofenolato de sodio

MMF es un profármaco que, una vez sorteado el tránsito gastrointestinal, se hidroliza hasta MPA, que constituye el verdadero principio activo con acción inmunomoduladora (99). Poco tiempo después de su comercialización, MMF consiguió reemplazar casi por completo a la azatioprina (30).

En la comunidad de trasplante sigue vivo el debate referente a si el MPA debe ser clasificado como un inmunosupresor de índice terapéutico estrecho y, por lo tanto, considerarse “no sustituible” (8,14,100,101). Sin embargo, la posición de la EMA es la de no reconocer al MPA como un fármaco de índice terapéutico estrecho y por ello mantiene los criterios clásicos más amplios en los estudios de bioequivalencia para los genéricos del MPA (100,102–104). En cumplimiento de los requerimientos del grupo de trabajo de farmacocinética de la EMA, en el caso del MMF, sería aceptable demostrar la bioequivalencia del genérico con el principal metabolito activo, el MPA (23).

Por otra parte, también hay controversia sobre la utilidad clínica de su monitorización a pesar de la evidencia reciente que sugiere la necesidad de determinar sus concentraciones en plasma y mantener una exposición mínima para evitar el

rechazo (8,105). Su monitorización se recomienda en consensos internacionales tanto en el adulto como en la población pediátrica (8,30,106).

En el caso del MPA las C_0 no son representativas de la exposición global del fármaco, principalmente por tratarse de un fármaco con ciclo enterohepático y porque la C_0 puede variar significativamente según el genérico administrado (8,107) y la determinación del AUC se considera más efectiva para la monitorización del MPA en pacientes tratados con MMF (7,100,101) o con EC-MPS (108). Las dos formas de MPA (MMF; CellCept® y EC-MPS; Myfortic®) presentan diferentes perfiles farmacocinéticos, en gran parte debido a la absorción retardada del EC-MPS (109).

Un metaanálisis de los resultados de los perfiles farmacocinéticos procedentes de tres estudios multicéntricos en pacientes estables con trasplante renal confirmaron la bioequivalencia para el AUC del EC-MPS (Myfortic®) y MMF (Cellcept®) (110,111).

El primer genérico de MMF se desarrolló en 2004 y los estudios de bioequivalencia de la dosificación de 500 mg en varones sanos, en ayunas, cumplieron los criterios de bioequivalencia de la FDA (112) y la EMA (113) para fármacos sustituibles. Sin embargo, recientemente, un estudio de bioequivalencia llevado a cabo en 32 adultos sanos analizó parámetros farmacocinéticos de CellCept® y tres genéricos de MMF. Los autores concluyeron que hay suficiente variación entre estos tres genéricos como para que no puedan considerarse bioequivalentes entre sí (104).

En el metaanálisis de Molnar *et al.* se analizaron seis estudios que comparaban el MMF de referencia (Cellcept®) con cinco diferentes genéricos (31). Incluyó cinco estudios en trasplante renal y uno en trasplante hepático. El número de pacientes de los estudios estaba comprendido entre 5 y 56 y el seguimiento entre 3 meses y 2 años. Este metaanálisis incluyó un ensayo aleatorizado cruzado realizado en 47 pacientes con trasplante de riñón en el que se compararon los parámetros farmacocinéticos de Cellcept® con un genérico (Myfenax®) con un seguimiento de 3 meses (Tabla 2) (114).

Los estudios que recogen la evolución clínica comparando Cellcept® con genéricos incluyen un número de pacientes muy limitado y con seguimiento solo a corto o medio plazo (31,84,115–119). Ni en trasplante renal ni en hepático se ha descrito un aumento en la incidencia de rechazo agudo. En algunos pacientes se describieron efectos adversos, aunque en número bajo y revirtieron tras suspender el genérico o reinstaurar el fármaco innovador.

Por otra parte, los estudios comparativos en población pediátrica son muy escasos. En un estudio llevado a cabo en 55 pacientes con trasplante de corazón se sustituyó CellCept® por el genérico Myfenax® (Teva) (n = 51) una media de 8,1 años después del trasplante y/o Prograf® por Tacrolimus (Sandoz) (n = 17) una media de 6,6 años después del trasplante. Este estudio incluía pacientes a partir

de 12 años. Tras un seguimiento medio de 6 meses, los autores concluyeron que no había diferencias en los niveles valle de tacrolimus administrado concomitantemente con las dos formulaciones de MMF, ni diferencias significativas en la seguridad o la eficacia de los tratamientos ensayados (120).

Un estudio de bioequivalencia midió los perfiles farmacocinéticos en niños y adolescentes con enfermedad renal terminal candidatos a trasplante renal. Ocho pacientes recibieron CellCept®, y 10 recibieron un genérico de MMF. No se encontraron diferencias entre ambas formulaciones en los parámetros de bioequivalencia. La variabilidad interindividual fue muy importante, pero los valores individuales de AUC estuvieron dentro del mismo rango para ambas formulaciones (121).

Respecto al EC-MPS, no se han encontrado estudios clínicos publicados que comparen entre el medicamento original (Myfortic®) y sus medicamentos genéricos (122).



RECOMENDACIONES

El grupo de expertos de las diversas sociedades participantes en este documento propone las siguientes recomendaciones basadas en la revisión de la literatura y el posicionamiento de Sociedades Científicas internacionales: *European Society for Organ Transplantation (ESOT); Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs, 2011 (14); Canadian Society of Transplantation; Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. 2012 (123)*; así como los Documentos de Consenso de la *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT)* para tacrolimus (5) y MPA (8).

■ Relativas al personal sanitario

- Solo el médico experto en trasplante puede indicar y prescribir un inmunosupresor genérico, ya sea *de novo* o por sustitución del fármaco innovador. Se recomienda especificar el nombre comercial al prescribir inmunosupresores no sustituibles.
- Los médicos prescriptores deberían disponer de la información sobre la apariencia, presentación y diferentes dosificaciones de todos los medicamentos inmunosupresores innovadores y genéricos comercializados en España.
- Es fundamental la interacción del médico prescriptor con los médicos de Atención Primaria que participan en el seguimiento médico del paciente trasplantado.
- Siempre que se cambie una formulación, se debe realizar una monitorización estrecha de las concentraciones sistémicas del fármaco (C_0 ; C_0/D , AUC según situación clínica y fármaco implicado) y de la evolución del paciente para asegurar el mantenimiento de los parámetros terapéuticos y clínicos adecuados.

- Deben evitarse sustituciones genéricas consecutivas, en la etapa postrasplante inicial y en la de mantenimiento de la inmunosupresión.
- El cambio incontrolado entre genéricos puede favorecer una elevada variabilidad farmacocinética intraindividual y exponer al paciente a ciclos de sobreexposición o subexposición al medicamento, lo que puede afectar de forma negativa a la evolución clínica del injerto y del paciente a corto y a largo plazo.
- El uso de inmunosupresores genéricos *de novo*, al igual que el innovador, requiere una monitorización más estrecha para la individualización de la dosis y el seguimiento clínico durante los primeros 3 meses postrasplante, período en el que el riesgo de rechazo es mayor.
- Debido a la elevada diversidad farmacocinética interindividual y a la escasez de datos, no se recomienda el uso rutinario de formulaciones inmunosupresoras genéricas en el trasplante de órgano sólido pediátrico.
- Los médicos deben estar atentos a posibles cambios en los tratamientos. Las unidades de trasplante deben mantener un registro de medicamentos preciso y actualizado para todos los pacientes, incluidos los detalles sobre las formulaciones de medicamentos inmunosupresores.
- Los centros de trasplante deben tener un grupo multidisciplinar involucrado en la atención del paciente ambulatorio para respaldar las crecientes necesidades de educación, promoción de la adherencia, monitorización terapéutica y problemas de conciliación entre medicamentos que surgen con la introducción de la inmunosupresión genérica.
- Las unidades de trasplante deben promover la formación en el uso potencial de inmunosupresores genéricos de todo el personal sanitario implicado en trasplante.

■ Relativas al paciente

- Es esencial que el paciente (la familia en caso de pediátricos) entienda la correcta información sobre los aspectos relevantes que implica el cambio del medicamento innovador no sustituible por uno genérico. Por este motivo, se realizará un seguimiento estrecho de las concentraciones del fármaco y la evolución clínica.
- El paciente debe conocer que es el médico responsable del trasplante quien valora la pertinencia de utilizar genéricos de inmunosupresores no sustituibles.
- Se debe instruir a los pacientes sobre el nombre y la apariencia (color, tamaño, etc.) del medicamento genérico inmunosupresor recetado e indicarle que debe consultar con su médico y con el farmacéutico si nota diferencias con el medicamento prescrito.

■ Relativas a los requerimientos de los estudios en bioequivalencia

- Sería conveniente reevaluar los requisitos sobre las poblaciones incluidas en los estudios de bioequivalencia para la aprobación de los medicamentos genéricos inmunosupresores en trasplante.
- Se requieren estudios con un número de individuos más elevado (dada la elevada variabilidad farmacocinética interindividual) y en los que las determinaciones del AUC y la Cmax se realicen, una vez el fármaco esté en estado de equilibrio estacionario.
- Se deberían considerar los cambios en los excipientes ya que pueden dar lugar a efectos adversos que influyan en la adherencia al tratamiento.

■ Relativas a los requerimientos en Atención Primaria

- Se considera necesario el empleo de la historia clínica electrónica única como mecanismo de comunicación entre los diferentes profesionales involucrados en la atención a los pacientes trasplantados. Asegurando un intercambio eficaz de comunicación bidireccional en lo referente a los cambios realizados en los medicamentos inmunosupresores, así como en cualquier otro fármaco que pueda interaccionar con ellos.
- Se recomienda establecer, comunicar y compartir con los profesionales de Atención Primaria un programa de seguimiento y monitorización de los pacientes una vez que han sido derivados a sus domicilios tras el trasplante desde la Atención Hospitalaria.
- Los profesionales de Atención Primaria deben colaborar con el núcleo motivador multiprofesional que permita reforzar el seguimiento, la seguridad, la adherencia y la calidad asistencial de los pacientes trasplantados.
- Es necesaria, desde las sociedades científicas implicadas, la elaboración de un documento de consenso entre Atención Primaria y Atención Hospitalaria para mejorar la coordinación en el seguimiento del paciente trasplantado.



REFERENCIAS

1. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE ESPAÑA 2019.pdf [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACI%C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20ESPA%C3%91A%202019.pdf>
2. GODT. Global Observatory on Donation and Transplantation. Spain. 2019. [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/summary/>
3. GODT. Global Observatory on Donation and Transplantation. United States. 2019. [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/summary/>
4. Benvenuto LJ, Anderson MR, Arcasoy SM. New frontiers in immunosuppression. *J Thorac Dis.* 2018;10(5):3141–55. DOI: [10.21037/jtd.2018.04.79](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.79)
5. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* 2019;41(3):261–307. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000640](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000640)
6. Kuypers DRJ, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):341–58. DOI: [10.2215/CJN.07111009](https://doi.org/10.2215/CJN.07111009)
7. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando).* 2011;25(2):47–57. DOI: [10.1016/j.trre.2010.06.001](https://doi.org/10.1016/j.trre.2010.06.001)
8. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, et al. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 2021;43(2):150–200. DOI: [FTD.0000000000000871](https://doi.org/FTD.0000000000000871)
9. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, Billaud EM, van Gelder T, Kunicki PK, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit.* 2016;38(2):143–69. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000260](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000260)

10. Liu Q, Smith AR, Park JM, Oguntimein M, Dutcher S, Bello G, et al. The adoption of generic immunosuppressant medications in kidney, liver, and heart transplantation among recipients in Colorado or nationally with Medicare part D. *Am J Transplant*. 2018;18(7):1764–73. DOI: [10.1111/ajt.14722](https://doi.org/10.1111/ajt.14722)
11. Perrottet N, Aubert V, Venetz J-P, Ugolini E, Matter M, Pannatier A, et al. Evolving trends in the costs associated with hospital use of immunosuppressive drugs. *Transplantation*. 2013;95(5):e24-25. DOI: [10.1097/TP.0b013e318281393c](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318281393c)
12. Garcia Arieta A. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *InfTer Sist Nac Salud* 2010; 34; 71-82.
13. Vondeling GT, Cao Q, Postma MJ, Rozenbaum MH. The Impact of Patent Expiry on Drug Prices: A Systematic Literature Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(5):653–60. DOI: [10.1007/s40258-018-0406-6](https://doi.org/10.1007/s40258-018-0406-6)
14. van Gelder T, ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int* 2011;24(12):1135–41. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2011.01378.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01378.x)
15. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, D'Andrea E, Panic N, Marzuillo C, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):351–68. DOI: [10.1007/s10654-015-0104-8](https://doi.org/10.1007/s10654-015-0104-8)
16. Sociedad Española de Trasplante. Documento de consenso sobre la sustitución de inmunosupresores de estrecho margen terapéutico por genéricos. [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.setrasplante.org/documentos/upload/consenso_documento_inmunosupresores.pdf
17. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017;101(4S Suppl 2):S1–56. DOI: [10.1097/TP.0000000000001651](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001651)
18. Rottembourg J. Generic Immunosuppression in Transplantation: A Controversial Analysis. *J Med Toxicol Clin Forensic Med*. 2018;4(1):4. DOI: [10.21767/2471-9641.100034](https://doi.org/10.21767/2471-9641.100034)
19. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, Sweet SC, Corris PA, McNeil K, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):655–60. DOI: [10.1016/j.healun.2009.05.001](https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.05.001)
20. Cochrane AB, Lyster H, Lindenfeld J, Doligalski C, Baran D, Yost C, et al. Report from the 2018 consensus conference on immunomodulating agents in thoracic transplantation: Access, formulations, generics, therapeutic drug monitoring, and special populations. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(10):1050–69. DOI: [10.1016/j.healun.2020.06.024](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.06.024)
21. Canada H. Guidance Document - Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects [Internet]. 2012 [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects.html>
22. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline On The Investigation Of Bioequivalence [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
23. European Medicines Agency. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP). [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party_en.pdf

24. European Medicines Agency. Sirolimus Product-Specific Bioequivalence Guidance. [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-sirolimus-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf
25. European Medicines Agency. Everolimus tablets 0.25, 0.5, 0.75 and 1 mg; 2.5, 5 and 10 mg, dispersible tablets 0.1 and 0.25 mg; 2, 3 and 5 mg product-specific bioequivalence guidance. [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-everolimus-tablets-025-05-075-1mg-25-5-10mg-dispersible-tablets-01-025mg-2-3-5mg-product_en.pdf
26. Mycophenolate mofetil. Assessment report [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/myclausen-epar-public-assessment-report_en.pdf
27. Mycophenolic Acid. Assessment Report [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/79535/IPE_79535.pdf
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles [Internet]. [citado 10 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-no-sustituibles/>
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización del médico prescriptor [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/medicamentos-que-no-deben-ser-objeto-de-sustitucion-por-otros-medicamentos-con-el-mismo-principio-activo-sin-la-autorizacion-del-medico-prescriptor/>
30. Medeiros M, Lumini J, Stern N, Castañeda-Hernández G, Filler G. Generic immunosuppressants. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(7):1123–31. DOI: [10.1007/s00467-017-3735-z](https://doi.org/10.1007/s00467-017-3735-z)
31. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, Bennett A, Fergusson N, Ramsay T, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h3163. DOI: [10.1136/bmj.h3163](https://doi.org/10.1136/bmj.h3163)
32. Al Wakeel JS, Shaheen F a. M, Mathew MC, Abouzeinab HM, Al Alfi A, Tarif NM, et al. Therapeutic equivalence and mg:mg switch ability of a generic cyclosporine microemulsion formulation (Sigmasporin Microral) in stable renal transplant patients maintained on Sandimmun Neoral. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2252–7. DOI: [10.1016/j.transproceed.2008.06.043](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.06.043)
33. Fradette C, Lavigne J, Waters D, Ducharme MP. The utility of the population approach applied to bioequivalence in patients: comparison of 2 formulations of cyclosporine. *Ther Drug Monit.* 2005;27(5):592–600. DOI: [10.1097/01.ftd.0000174005.51383.2f](https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000174005.51383.2f)
34. Hibberd AD, Trevillian PR, Roger SD, Wlodarczyk JH, Stein AM, Bohringer EG, et al. Assessment of the bioequivalence of a generic cyclosporine A by a randomized controlled trial in stable renal recipients. *Transplantation.* 2006;81(5):711–7. DOI: [10.1097/01.tp.0000181198.98232.0c](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000181198.98232.0c)
35. Masri MA, Haberal M, Rizvi A, Stephan A, Bilgin N, Naqvi A, et al. Switchability of neoral and equoral according to Food and Drug Administration rules and regulations. *Transplant Proc.* 2005;37(7):2988–93. DOI: [10.1016/j.transproceed.2005.07.055](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.07.055)
36. Perlík F, Masri MA, Rost M, Kamarád V. Pharmacokinetic conversion study of a new cyclosporine formulation in stable adult renal transplant recipients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* 2005;149(2):309–13.
37. Roza A, Tomlanovich S, Merion R, Pollak R, Wright F, Rajagopalan P, et al. Conversion of stable renal allograft recipients to a bioequivalent cyclosporine formulation. *Transplantation.* 2002;74(7):1013–7. DOI: [10.1097/00007890-200210150-00020](https://doi.org/10.1097/00007890-200210150-00020)
38. Tsang W-K, Wong S-H, Chu K-H, Lee W, Cheuk A, Tang H-L, et al. The pharmacokinetics and bioequivalence of Gengraf and Neoral in stable renal transplant recipients. *Hong Kong J Nephrol.* 2003;5(1):40–3.

39. First MR, Alloway R, Schroeder TJ. Development of Sang-35: a cyclosporine formulation bioequivalent to Neoral. *Clin Transplant*. 1998;12(6):518–24.
40. Fisher RA, Pan SH, Rossi SJ, Schroeder TJ, Irish WD, Canafax DM, et al. Pharmacokinetic comparison of two cyclosporine A formulations, SangCya (Sang-35) and Neoral, in stable adult liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 1999;31(1–2):394–5. DOI: [10.1016/s0041-1345\(98\)01676-5](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(98)01676-5)
41. Gaston R, Alloway RR, Gaber AO, Rossi SJ, Schroeder TJ, Irish WD, et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of SangCya vs Neoral or Sandimmune in stable renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 1999;31(1–2):326–7. DOI: [10.1016/s0041-1345\(98\)01647-9](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(98)01647-9)
42. Carnahan W, Cooper TY. Neoral-to-Gengraf conversion in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1308–13. DOI: [10.1016/s0041-1345\(03\)00423-8](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(03)00423-8)
43. Kraeuter M, Helmschrott M, Erbel C, Gleissner CA, Frankenstein L, Schmack B, et al. Conversion to generic cyclosporine A in stable chronic patients after heart transplantation. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1421–6. DOI: [10.2147/DDDT.S54245](https://doi.org/10.2147/DDDT.S54245)
44. Leet A, Richardson M, Senior J-A, Funston R, Skiba M, Bailey M, et al. A bioavailability study of cyclosporine: comparison of Neoral versus Cysporin in stable heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(9):894–8. DOI: [10.1016/j.healun.2009.05.015](https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.05.015)
45. Sayyah M, Argani H, Pourmand GR, Amini H, Ahmadiani A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of Iminoral compared with Neoral in healthy volunteers and renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1214–8. DOI: [10.1016/j.transproceed.2007.02.012](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.012)
46. Toman J, Spinarová L, Krejčí J, Hude P, Kopecná E, Kamarád V. Comparison of the efficacy and safety of Consupren solution and Sandimmun Neoral solution, 50 ml in stable heart transplant patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov*. 2002;146(2):87–90.
47. Vítko S, Ferkl M. Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int Suppl*. marzo de 2010;(115):S12–16. DOI: [10.1038/ki.2009.506](https://doi.org/10.1038/ki.2009.506)
48. Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, Rogers J, Lin A, Afzal F, et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation*. 2005;80(11):1633–5. DOI: [10.1097/01.tp.0000188688.15639.03](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000188688.15639.03)
49. Spasovski G, Masin-Spasovska J, Ivanovski N. Do we have the same clinical results with Neoral and Equoral treatment in kidney transplant recipients? A pilot study. *Transpl Int*. 2008;21(4):392–4. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2007.00612.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00612.x)
50. Cortinovis M, Gotti E, Trillini M, Carrara F, Gaspari F, Ruggenenti P, et al. Conversion from Brand-Name Neoral to the Generic Ciqorin in Stable Renal Transplant Recipients. *Nephron*. 2017;135(3):173–80. DOI: [10.1159/000453671](https://doi.org/10.1159/000453671)
51. Riva N, Guido PC, Ibañez J, Licciardone N, Rousseau M, Mato G, et al. Therapeutic monitoring of pediatric renal transplant patients with conversion to generic cyclosporin. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(4):779–86. DOI: [10.1007/s11096-014-9959-0](https://doi.org/10.1007/s11096-014-9959-0)
52. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, et al. European renal best practice guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nefrologia*. 2014;34(3):293–301. DOI: [10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12490](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12490)
53. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–85. DOI: [10.1016/j.jhep.2015.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006)
54. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(10):1104–22. DOI: [10.1016/j.healun.2011.08.004](https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.08.004)

55. Borro JM. Avances en la inmunosupresión del trasplante pulmonar. *Med Intensiva*. 2013;37(1):44–9. DOI: [10.1016/j.medin.2012.05.011](https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.05.011)
56. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(10):1003–15. DOI: [10.1016/j.healun.2020.07.010](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.07.010)
57. Darley DR, Carlos L, Hennig S, Liu Z, Day R, Glanville AR. Tacrolimus exposure early after lung transplantation and exploratory associations with acute cellular rejection. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(7):879–88. DOI: [10.1007/s00228-019-02658-5](https://doi.org/10.1007/s00228-019-02658-5)
58. Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, López-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation*. 2016;100(11):2479–85. DOI: [10.1097/TP.0000000000001040](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001040)
59. Gatault P, Kamar N, Büchler M, Colosio C, Bertrand D, Durrbach A, et al. Reduction of Extended-Release Tacrolimus Dose in Low-Immunological-Risk Kidney Transplant Recipients Increases Risk of Rejection and Appearance of Donor-Specific Antibodies: A Randomized Study. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1370–9. DOI: [10.1111/ajt.14109](https://doi.org/10.1111/ajt.14109)
60. Davis S, Gralla J, Klem P, Tong S, Wedermyer G, Freed B, et al. Lower tacrolimus exposure and time in therapeutic range increase the risk of de novo donor-specific antibodies in the first year of kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(4):907–15. DOI: [10.1111/ajt.14504](https://doi.org/10.1111/ajt.14504)
61. Mendoza Rojas A, Hesselink DA, van Besouw NM, Baan CC, van Gelder T. Impact of low tacrolimus exposure and high tacrolimus intra-patient variability on the development of de novo anti-HLA donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(12):1323–31. DOI: [10.1080/1744666X.2020.1693263](https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1693263)
62. Borra LCP, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RAA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2757–63. DOI: [10.1093/ndt/gfq096](https://doi.org/10.1093/ndt/gfq096)
63. van Gelder T. Within-patient variability in immunosuppressive drug exposure as a predictor for poor outcome after transplantation. *Kidney Int*. 2014;85(6):1267–8. DOI: [10.1038/ki.2013.484](https://doi.org/10.1038/ki.2013.484)
64. Rayar M, Tron C, Jézéquel C, Beaurepaire JM, Petitcollin A, Housel-Debry P, et al. High Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in the Early Period After Liver Transplantation Is Associated With Poorer Outcomes. *Transplantation*. 2018;102(3):e108–14. DOI: [10.1097/TP.0000000000002052](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002052)
65. Gueta I, Markovits N, Yarden-Bilavsky H, Raichlin E, Freimark D, Lavee J, et al. High tacrolimus trough level variability is associated with rejections after heart transplant. *Am J Transplant*. 2018;18(10):2571–8. DOI: [10.1111/ajt.15016](https://doi.org/10.1111/ajt.15016)
66. Thölking G, Schütte-Nütgen K, Schmitz J, Rovas A, Dahmen M, Bautz J, et al. A Low Tacrolimus Concentration/Dose Ratio Increases the Risk for the Development of Acute Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity. *J Clin Med*. 2019;8(10). DOI: [10.3390/jcm8101586](https://doi.org/10.3390/jcm8101586)
67. Schütte-Nütgen K, Thölking G, Steinke J, Pavenstädt H, Schmidt R, Suwelack B, et al. Fast Tac Metabolizers at Risk - It is Time for a C/D Ratio Calculation. *J Clin Med*. 2019;8(5):587. DOI: [10.3390/jcm8050587](https://doi.org/10.3390/jcm8050587)
68. Thölking G, Fortmann C, Koch R, Gerth HU, Pabst D, Pavenstädt H, et al. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS One*. 2014;9(10):e111128. DOI: [10.1371/journal.pone.0111128](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111128)
69. van Gelder T, Meziyeh S, Swen JJ, de Vries APJ, Moes DJAR. The Clinical Impact of the C0/D Ratio and the CYP3A5 Genotype on Outcome in Tacrolimus Treated Kidney Transplant Recipients. *Front Pharmacol*. 2020;11:1142. DOI: [10.3389/fphar.2020.01142](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01142)

70. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DRJ. High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. *Am J Transplant*. 2016;16(10):2954–63. DOI: [10.1111/ajt.13803](https://doi.org/10.1111/ajt.13803)
71. Degraeve AL, Moudio S, Haufroid V, Chaib Eddour D, Mourad M, Bindels LB, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):769–82. DOI: [10.1080/17425255.2020.1803277](https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1803277)
72. Méndez A, Berastegui C, López-Meseguer M, Monforte V, Bravo C, Blanco A, et al. Pharmacokinetic study of conversion from tacrolimus twice-daily to tacrolimus once-daily in stable lung transplantation. *Transplantation*. 2014;97(3):358–62. DOI: [10.1097/01.TP.0000435699.69266.66](https://doi.org/10.1097/01.TP.0000435699.69266.66)
73. Kahn J, Pregartner G, Schemmer P. Immunosuppression with generic tacrolimus in liver and kidney transplantation—systematic review and meta-analysis on biopsy-proven acute rejection and bioequivalence. *Transpl Int*. 2020;33(4):356–72. DOI: [10.1111/tri.13581](https://doi.org/10.1111/tri.13581)
74. Dannhorn E, Cheung M, Rodrigues S, Cooper H, Thorburn D, Patch D, et al. De novo use of generic tacrolimus in liver transplantation - a single center experience with one-yr follow-up. *Clin Transplant*. 2014;28(12):1349–57. DOI: [10.1111/ctr.12455](https://doi.org/10.1111/ctr.12455)
75. Yu Y-D, Lee S-G, Joh J-W, Kwon C-H, Kim D-G, Suh K-S, et al. Results of a phase 4 trial of Tacrobell® in liver transplantation patients: a multicenter study in South Korea. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):357–63. DOI: [10.5754/hge11472](https://doi.org/10.5754/hge11472)
76. Choi HJ, Kim DG, Kwak BJ, Han JH, Hong TH, You YK. Comparison of the long-term efficacy and safety of generic tacrolimus, Tacrobell, with Prograf in liver transplant recipients. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:295–301. DOI: [10.2147/DDDT.S149906](https://doi.org/10.2147/DDDT.S149906)
77. Connor A, Prowse A, Newell P, Rowe PA. A single-centre comparison of the clinical outcomes at 6 months of renal transplant recipients administered Adoport® or Prograf® preparations of tacrolimus. *Clin Kidney J*. 2013;6(1):21–8. DOI: [10.1093/ckj/sfs154](https://doi.org/10.1093/ckj/sfs154)
78. Min S-I, Ha J, Kim YS, Ahn SH, Park T, Park DD, et al. Therapeutic equivalence and pharmacokinetics of generic tacrolimus formulation in de novo kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):3110–9. DOI: [10.1093/ndt/gft300](https://doi.org/10.1093/ndt/gft300)
79. Robertsen I, Åsberg A, Ingerø AO, Vethe NT, Bremer S, Bergan S, et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: precaution is needed. *Transplantation*. 2015;99(3):528–32. DOI: [10.1097/TP.0000000000000384](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000384)
80. Arns W, Huppertz A, Rath T, Ziefle S, Rump LC, Hansen A, et al. Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Generic Tacrolimus (Hexal) Versus Branded Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Patients: A Multicenter, Randomized Trial. *Transplantation*. 2017;101(11):2780–8. DOI: [10.1097/TP.0000000000001843](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001843)
81. Melilli E, Crespo E, Sandoval D, Manonelles A, Sala N, Mast R, et al. De novo use of a generic formulation of tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplantation: evaluation of the clinical results, histology in protocol biopsies, and immunological monitoring. *Transpl Int*. 2015;28(11):1283–90. DOI: [10.1111/tri.12626](https://doi.org/10.1111/tri.12626)
82. Son SY, Jang HR, Lee JE, Yoo H, Kim K, Park JB, et al. Comparison of the long-term efficacy and safety of generic Tacrobell with original tacrolimus (Prograf) in kidney transplant recipients. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:203–10. DOI: [10.2147/DDDT.S118154](https://doi.org/10.2147/DDDT.S118154)
83. Lindner C, Lindner P. A 1-year Comparison of Generic Tacrolimus (Tacni®) and Prograf® in Renal Transplant Patients: A Retrospective Matched Group Analysis. *J Clin Exp Transplant*. 2017;2(1):113. DOI: [10.4172/2475-7640.1000113](https://doi.org/10.4172/2475-7640.1000113)
84. Vollmar J, Bellmann MC, Darstein F, Hoppe-Lotichius M, Mittler J, Heise M, et al. Efficacy and safety of a conversion from the original tacrolimus and mycophenolate mofetil to the generics Tacpan and Mowel after liver transplantation. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6139–49. DOI: [10.2147/DDDT.S92490](https://doi.org/10.2147/DDDT.S92490)

85. Kim SH, Lee SD, KimYK, Park SJ. Outcomes of Early Conversion From Prograf to Generic Tacrolimus in Adult Living Donor Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2015;47(6):1915–6. DOI: [10.1016/j.transproceed.2015.05.031](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.05.031)
86. Alloway RR, Vinks AA, Fukuda T, Mizuno T, King EC, Zou Y, et al. Bioequivalence between innovator and generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients: A randomized, crossover clinical trial. *PLoS Med.* 2017;14(11):e1002428. DOI: [10.1371/journal.pmed.1002428](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002428)
87. Alloway RR, Sadaka B, Trofe-Clark J, Wiland A, Bloom RD. A randomized pharmacokinetic study of generic tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2825–31. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2012.04174.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04174.x)
88. Marfo K, Aitken S, Akalin E. Clinical outcomes after conversion from brand-name tacrolimus (prograf) to a generic formulation in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *PT Peer-Rev J Formul Manag.* 2013;38(8):484–8.
89. Heavner MS, Tichy EM, Yazdi M, Formica RN, Kulkarni S, Emre S. Clinical outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in hospitalized kidney transplant recipients. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013;70(17):1507–12. DOI: [10.2146/ajhp120783](https://doi.org/10.2146/ajhp120783)
90. Hauch A, John M, Smith A, Dorton I, Patel U, Kandil E, et al. Generics: are all immunosuppression agents created equally? *Surgery.* 2015;158(4):1049–54; discussion 1054–1055. DOI: [10.1016/j.surg.2015.05.024](https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.024)
91. Gantar K, Škerget K, Mochkin I, Bajc A. Meeting Regulatory Requirements for Drugs with a Narrow Therapeutic Index: Bioequivalence Studies of Generic Once-Daily Tacrolimus. *Drug Healthc Patient Saf.* 2020;12:151–60. DOI: [10.2147/DHPS.S256455](https://doi.org/10.2147/DHPS.S256455)
92. Franco A, Mas Serrano P, Martínez D, Balibrea N, Diaz M, Nalda R, Ramon A, Gilabert C, Martínez E. Comparación farmacocinética de Advagraf y Conferoport en receptores de trasplante renal estables. Estudio en vida real. 50 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. 6-9 noviembre 2020.
93. Sintés H, Sáez-Giménez B, Berastegui C, López-Meseguer M, Monforte V, Bravo C, et al. Pharmacokinetic Study of Conversion Between 2 Formulations of Once-daily Extended-release Tacrolimus in Stable Lung Transplant Patients. *Transplantation.* 2018;102(10):e439–46. DOI: [10.1097/TP.0000000000002348](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002348)
94. Abdulnour HA, Araya CE, Dharnidharka VR. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatr Transplant.* 2010;14(8):1007–11. DOI: [10.1111/j.1399-3046.2010.01393.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01393.x)
95. Duong SQ, Lal AK, Joshi R, Feingold B, Venkataramanan R. Transition from brand to generic tacrolimus is associated with a decrease in trough blood concentration in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2015;19(8):911–7. DOI: [10.1111/petr.12608](https://doi.org/10.1111/petr.12608)
96. Zhao W, Fakhoury M, Baudouin V, Storme T, Maisin A, Deschênes G, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of once daily prolonged-release formulation of tacrolimus in pediatric and adolescent kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(2):189–95. DOI: [10.1007/s00228-012-1330-6](https://doi.org/10.1007/s00228-012-1330-6)
97. Naicker D, Reed PW, Ronaldson J, Kara T, Wong W, Prestidge C. Nationwide conversion to generic tacrolimus in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2017;32(11):2125–31. DOI: [10.1007/s00467-017-3707-3](https://doi.org/10.1007/s00467-017-3707-3)
98. FDA Approves Generic Everolimus Tablets [Internet]. [citado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.oncnursingnews.com/web-exclusives/fda-approves-generic-everolimus-tablets>
99. FICHA TECNICA CELLCEPT 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005002/FT_96005002.html

100. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int.* 2015;28(5):508–15. DOI: [10.1111/tri.12554](https://doi.org/10.1111/tri.12554)
101. van Gelder T, Gabardi S. Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. *Transpl Int.* 2013;26(8):771–7. DOI: [10.1111/tri.12074](https://doi.org/10.1111/tri.12074)
102. El Hajj S, Kim M, Phillips K, Gabardi S. Generic immunosuppression in transplantation: current evidence and controversial issues. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(5):659–72. DOI: [10.1586/1744666X.2015.1026895](https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1026895)
103. Yu Y, Teerenstra S, Neef C, Burger D, Maliepaard M. Investigation into the interchangeability of generic formulations using immunosuppressants and a broad selection of medicines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(8):979–90. DOI: [10.1007/s00228-015-1878-z](https://doi.org/10.1007/s00228-015-1878-z)
104. Reigner B, Grange S, Bentley D, Banken L, Abt M, Hughes R, et al. Generics in transplantation medicine: Randomized comparison of innovator and substitution products containing mycophenolate mofetil. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019;57(10):506–19. DOI: [10.5414/CP203487](https://doi.org/10.5414/CP203487)
105. Filler G, Alvarez-Eliás AC, McIntyre C, Medeiros M. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2017;32(1):21–9. DOI: [10.1007/s00467-016-3352-2](https://doi.org/10.1007/s00467-016-3352-2)
106. Tague LK, Byers DE, Hachem R, Kreisel D, Krupnick AS, Kulkarni HS, et al. Impact of SLCO1B3 polymorphisms on clinical outcomes in lung allograft recipients receiving mycophenolic acid. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(1):69–79. DOI: [10.1038/s41397-019-0086-0](https://doi.org/10.1038/s41397-019-0086-0)
107. Budde K, Tedesco-Silva H, Pestana JM, Glander P, Neumayer H-H, Felipe CR, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium provides higher mycophenolic acid predose levels compared with mycophenolate mofetil: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007;29(3):381–4. DOI: [10.1097/FTD.0b013e318068619d](https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318068619d)
108. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaiër M, Glander P, Budde K, Schwenger V, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(4):346–57. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2009.03612.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03612.x)
109. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004;4(2):231–6. DOI: [10.1046/j.1600-6143.2003.00337.x](https://doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00337.x)
110. Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation.* 2006;82(11):1413–8. DOI: [10.1097/01.tp.0000242137.68863.89](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000242137.68863.89)
111. Christians U, Klawitter J, Clavijo CF. Bioequivalence testing of immunosuppressants: concepts and misconceptions. *Kidney Int Suppl.* 2010;(115):S1-7. DOI: [10.1038/ki.2009.504](https://doi.org/10.1038/ki.2009.504)
112. Masri MA, Andrysek T, Rizk S, Matha V. The role of generics in transplantation: TM-MMF versus Cellcept in healthy volunteers. *Transplant Proc.* 2004;36(1):84–5. DOI: [10.1016/j.transproceed.2003.11.008](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.11.008)
113. Patel S, Chauhan V, Mandal J, Shah S, Patel K, Saptarshi D, et al. Single-dose, two-way crossover, bioequivalence study of Mycophenolate mofetil 500 mg tablet under fasting conditions in healthy male subjects. *Clin Ther.* 2011;33(3):378–90. DOI: [10.1016/j.clinthera.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.04.003)
114. Sunder-Plassmann G, Reinke P, Rath T, Wiecek A, Nowicki M, Moore R, et al. Comparative pharmacokinetic study of two mycophenolate mofetil formulations in stable kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2012;25(6):680–6. DOI: [10.1111/j.1432-2277.2012.01475.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01475.x)
115. Abdallah TB, Ounissi M, Cherif M, Helal I, Karoui C, Mhibik S, et al. The role of generics in kidney transplant: mycophenolate mofetil 500 versus mycophenolate: 2-year results. *Exp Clin Transplant.* 2010;8(4):292–6.

116. Danguilan RA, Lamban AB, Luna C a. C, Bacinillo M, Momongan MIC. Pilot study on the efficacy and safety of generic mycophenolate mofetil (Mycept) compared with Cellcept among incident low-risk primary kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014;46(2):415–7. DOI: [10.1016/j.transproceed.2013.11.116](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.116)
117. Rutkowski B, Bzoma B, Dębska-Ślizień A, Chamienia A. Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients--preliminary results of 6-month observation. *Ann Transplant.* 2011;16(4):74–80. DOI: [10.12659/aot.882222](https://doi.org/10.12659/aot.882222)
118. Namgoong JM, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY, et al. A pilot study on the safety and efficacy of generic mycophenolate agent as conversion maintenance therapy in stable liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2013;45(8):3035–7. DOI: [10.1016/j.transproceed.2013.08.026](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.08.026)
119. Hong SK, Lee K-W, Yoon KC, Kim H-S, Kim H, Yi N-J, et al. Efficacy and Safety of Generic Mycophenolate Mofetil (My-rept) 500-Milligram Tablets in Primary Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2017;49(6):1402–8. DOI: [10.1016/j.transproceed.2017.02.056](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.02.056)
120. Söderlund C, Rådegran G. Safety and efficacy of the switch to generic mycophenolate mofetil and tacrolimus in heart transplant patients. *Clin Transplant.* 2015;29(7):619–28. DOI: [10.1111/ctr.12564](https://doi.org/10.1111/ctr.12564)
121. González-Ramírez R, González-Bañuelos J, Villa M de la S, Jiménez B, García-Roca P, Cruz-Antonio L, et al. Bioavailability of a generic of the immunosuppressive agent mycophenolate mofetil in pediatric patients. *Pediatr Transplant.* 2014;18(6):568–74. DOI: [10.1111/ptr.12311](https://doi.org/10.1111/ptr.12311)
122. Phillips K, Reddy P, Gabardi S. Is There Evidence to Support Brand to Generic Interchange of the Mycophenolic Acid Products? *J Pharm Pract.* 2017;30(1):9–16. DOI: [10.1177/0897190015585758](https://doi.org/10.1177/0897190015585758)
123. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJA, Dipchand AI, Heywood NM, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation.* 2012;93(7):657–65. DOI: [10.1097/TP.0b013e3182445e9d](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182445e9d)

Patrocinadores

