



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Therapeutic monitoring of pediatric transplant patients with conversion to generic tacrolimus

Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales

Natalia Riva¹, Paulo Cáceres Guido¹, Nieves Licciardone², Oscar Inventarza³,
Marta Monteverde⁴, Raquel Staciuk⁵, Alberto Charroqui⁶ and Paula Schaiquevich^{1,7}

¹Clinical Pharmacokinetics Department, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ²Drug Monitoring Laboratory, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ³Liver Transplant Unit, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ⁴Kidney Transplant Unit, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ⁵Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ⁶Intensive Care Unit 35, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ⁷National Scientific and Technological Research Council (CONICET). Argentina.

Abstract

Objective: Therapeutic monitoring during interchange of tacrolimus commercial formulations is essential to ensure similar exposure in transplant patients. However, there are limited data in the pediatric transplant population. This study aims to evaluate exposure, safety and efficacy in maintenance pediatric transplant patients under generic tacrolimus substitution.

Method: Pediatric patients who underwent interchange of tacrolimus formulations were detected by the Service of Pharmacy and included in this study. Tacrolimus trough levels (C₀), laboratory parameters and clinical characteristics were recorded before and after the switch. Statistical analysis was performed using Wilcoxon matched pair t-test.

Results: In total, 10 patients with kidney, liver, heart and hematopoietic stem cell transplantation received the innovator and switched to the generic product. The median (range) of the C₀ normalized by the dose before and after switch was 74.8 [(ng/ml)/(mg/kg)] (13.8-518.4) and 65.1 [(ng/ml)/(mg/kg)] (13.5-723.5), respectively (p>0.05). Tacrolimus dose was 0.070(mg/kg) (0.024-0.461) and 0.069(mg/kg) (0.017-0.571) for the innovator and generic formulation, respectively, with no difference when comparing both values (p>0.05). Laboratory parameters did not change after conversion (p>0.05). Adverse events, acute rejection, death and graft loss were not observed.

Resumen

Objetivo: La monitorización terapéutica durante el intercambio de marcas comerciales de inmunosupresores es esencial para mantener una similar exposición al fármaco en pacientes trasplantados. Sin embargo, la información disponible en trasplante pediátrico es limitada. El objetivo del trabajo fue evaluar la exposición, seguridad y eficacia en pacientes pediátricos trasplantados en etapa de mantenimiento, sujetos a intercambio entre el producto innovador y el genérico de tacrolimus.

Método: El Área de Farmacia del hospital detectó aquellos pacientes sujetos a intercambio de formulaciones según la disponibilidad de medicamentos. Se obtuvieron las concentraciones de tacrolimus en el valle (C₀), parámetros de laboratorio y características clínicas antes y después del intercambio. El análisis estadístico se realizó mediante el test de muestras pareadas de Wilcoxon.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes con trasplante renal, hepático, cardíaco y de células hematopoyéticas. La mediana (rango) del C₀ normalizado por la dosis pre y post intercambio fue 74,8[(ng/ml)/(mg/kg)](13,8-518,4) y 65,1[(ng/ml)/(mg/kg)](13,5-723,5), respectivamente (p>0,05). La dosis de tacrolimus fue 0,070(mg/kg) (0,024-0,461) y 0,069(mg/kg) (0,017-0,571) para el innovador y el genérico, respectivamente (p>0,05). Los parámetros de laboratorio de funcionalidad renal y hepática no cambiaron con la conversión de marcas (p>0,05). No se observaron eventos adversos, rechazo agudo, muerte o pérdida del injerto durante el periodo analizado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulas@conicet.gov.ar (Paula Schaiquevich).

Recibido el 7 de junio de 2016; aceptado el 27 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10534



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Artículos published in this journal are licensed with a:

[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Conclusion: In our study population, no significant differences in terms of laboratory parameters, drug exposure and dose were observed. We emphasize the need of close monitoring to ensure a safe interchange, especially in vulnerable populations such as the pediatric.

KEYWORDS

Organ transplantation; Tacrolimus; Generic drugs; Pediatrics; Therapeutic drug monitoring

Farm Hosp. 2017;41(2):150-168

Introduction

Tacrolimus is commonly used to reduce the immune response in pediatric transplant recipients in order to prevent graft rejection¹. It is characterized by high inter and intra-individual variability in pharmacokinetic parameters, a narrow therapeutic range and a documented relationship between blood concentration, safety and efficacy¹. Therefore, therapeutic drug monitoring is mandatory in daily practice to increase the probability of preventing graft rejection while minimizing the probability of adverse events^{1,2}.

Children experience physiological changes during childhood, with maturational changes in their metabolic systems, affecting the pharmacokinetics and pharmacodynamic of administered drugs³. Thus, studies in children are of high importance to assess variability in exposure of tacrolimus since this population is less frequently studied during the development of drug products^{4,5}.

Generic immunosuppressive drug products are widespread and represent a viable cost-saving tool, especially in developing countries^{6,7} but also in the United States of America⁸. This increase in the market sales of generics of immunosuppressant drugs is giving rise to controversy regarding the necessary evaluations for their approval. The main regulatory agencies require bioequivalence studies for marketing a generic drug. The fact that these pharmacokinetic studies are conducted on healthy volunteers, has given rise to concern regarding the expected efficacy and the pattern of adverse events in transplanted patients^{4,9,10}. Specifically, there has been an intense debate about the bioavailability of different formulations in patients, including alteration of the physicochemical properties of the product according to the excipients used or even, drug-patient interactions not observed in the bioequivalence studies performed in healthy volunteers^{4,10}. Despite the difference of opinions, generic drugs impact the clinical routine and it is important to generate scientific evidence in this regard.

Several societies have published guidelines and opinion papers on the use of generic drugs in transplantation^{4,5,9}. A close monitoring of patients undergoing generic-to-innovator tacrolimus formulation or vice versa is suggested to ensure a similar exposure in transplant patients^{4,9,11}. However, most of the previous reports are in adults and very limited information is available in pediatrics^{8,11-17}.

Conclusiones: En la población estudiada, no se observaron diferencias significativas en los parámetros de laboratorio, exposición al tacrolimus o dosis en el intercambio de marcas comerciales. Destacamos el rol de la monitorización terapéutica a la hora de garantizar una sustitución segura, especialmente en poblaciones vulnerables.

PALABRAS CLAVE

Trasplante de órgano; Tacrolimus; Medicamentos genéricos; Pediatría; Monitorización terapéutica de fármacos

Farm Hosp. 2017;41(2):150-168

Hence, the objective of the present study was to evaluate the dosage, blood exposure, safety and efficacy of tacrolimus in a pediatric transplant population subjected to generic substitution in their maintenance treatment.

Methods

The development and implementation of this study was approved by the Ethical Committee of Hospital of Pediatrics JP Garrahan (Protocol #670). Internal protocols (Form 1418F62) were used to assess medical records and clinical/laboratory parameters obtained in daily routine.

Treatment and inclusion criteria

This was a retrospective, observational study conducted between April and August 2013 by the Hospital Pharmacy Department. During this period, the Pharmacy dispensed the generic tacrolimus product (Sandoz Laboratory), according to the provision of the National Program implemented by the Central National Institute for Ablation and Implantation Coordination, Ministry of Health, Argentina.

Hospitalized patients or outpatients included who were taking a stable dose of the innovator drug (Prograf®, Astellas Laboratory, Ireland) underwent conversion to the generic product (Tacrolimus Sandoz®, India), under medical and nurse supervision (Table 1). During the conversion period, the Pharmacy Department generated reliable internal records on the brand-name medication that each patient was taking and the associated dates.

The conversion from one product to the other was carried out by administering the same maintenance dose of the generic product. Later, generic dosage was adjusted according to the physician criteria in order to maintain tacrolimus trough concentrations (C₀, 12 hours post-administration) within the therapeutic range established by international consensus¹⁸. More specifically, target levels for liver transplant recipients were between 5 and 8ng/ml¹⁹; 5 to 7ng/ml in kidney transplant recipients^{18,20} and 8 to 12ng/ml in heart transplant recipients after 3-6 months post-transplant and 5 to 10ng/ml for patients >6 months post-transplantation²¹. In hematopoietic stem cell (HSC) transplant recipients, the target range of concentrations was 5-15 ng/ml.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria**Inclusion criteria**

Age: < 17 years old
 More than 2 months post transplantation
 Stable dose of tacrolimus for one month prior to switch
 Analyzed periods must be consecutive
 Confirmed history of adherence

Exclusion criteria

Inexact date of conversion
 Conversion reverted before 10 days after switch
 Trough levels erroneous due to time of sample collection
 Full laboratory parameters not available
 Severe sepsis

Immunosuppression treatment scheme

The immunosuppression regimen consisted of tacrolimus as the only drug or in combination with steroids (0.06-1 mg/kg/day), mycophenolate mofetil or sirolimus^{21,22}. In HSC transplant recipients, methotrexate was used over short periods of time in the intensification regimen (10 mg/m² for 4 days).

Quantification of tacrolimus in blood samples

Whole-blood tacrolimus concentrations were quantified by chemoluminescent microparticle microassay (Architect®, Abbott, Chicago, USA).

The assay acceptance criteria involve a set of controls (Bio-Rad Lyphochek® Whole Blood Immunosuppressant) with limit for assay imprecision (< 7% CV) and deviation from the target control values, ²SD.

External and internal specimens were routinely assessed as part of an international proficiency testing program for quality control of the analytical technique (<http://www.bioanalytics.co.uk>).

Data collection and patient monitoring

The following demographic and laboratory parameters were obtained before and after the switch from innovator to generic tacrolimus formulation: body weight, daily dose and whole-blood tacrolimus trough concentration (C₀). Liver function was analyzed according to blood concentrations of the enzymes alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT). Renal function was assessed according to the serum creatinine concentrations and uremia. Similarly, the hematocrit and albumin values were recorded for evaluating possible effects on the free fraction of tacrolimus²³. Afterwards, the median (range) of the laboratory parameters was calculated for each study period, and compared to the normal values reported in literature for pediatric patients²⁴.

Lastly, an evaluation was made of the treatment safety during the follow-up period, including the most frequent and severe adverse events according to our prior reports, which include: hypertension, nephrotoxicity, neurotoxicity, post-transplant lymphoproliferative disorder, hypomagnesemia and hyperglycemia^{22,25}. In addition, efficacy was evaluated by assessment of acute rejection episodes, graft loss and death. The rejection episodes were confirmed by biopsy and classified. In particular, for liver and kidney transplant recipients, rejection was confirmed by biopsy-based diagnosis and was recorded according Banff classification²². Acute rejection and graft-versus-host disease were diagnosed using clinical criteria and biopsy, according to the National Institutes of Health consensus for HSC transplant recipients²⁶. The rejection episodes for heart transplant recipients were analyzed according to the International Heart Transplant Society consensus^{21,27}.

Statistical analysis

The median of tacrolimus trough levels normalized by the dose (DNL) and doses corrected by body weight were calculated before and after switch for each patient. Data was informed as a ratio between the median of innovator tacrolimus DNL and the generic tacrolimus DNL. For statistical analysis Wilcoxon matched pairs t-test was performed using Graphpad software package (GraphPad Prism v.5). A variation of the DNL innovator-to-generic ratio equal or higher than 25% was considered more than expected variability, based on previous studies on the variability of tacrolimus exposure. Intra-patient variation in pharmacokinetic parameters has been previously reported to be between 14 and 44%^{1,28}. Therefore, 25% was considered as a general threshold defining the expected intra-patient variability in tacrolimus pharmacokinetic parameters.

Results

A total of 33 patients were identified by the Pharmacy Department to switch the tacrolimus formulation. However, only 10 patients were finally included in this study according to our inclusion criteria (Fig. 1).

The median (range) of age and body weight was 11.9 years (0.8-15.8) and 47.4 kg (7.3-77.0), respectively. Five out of ten patients were male. The median time (range) taking the innovator drug was 32 days (10-140) and the follow-up after the conversion to the generic product was 28 days (10-86) (Table 2). Enrolled patients consisted of 4 (40%), 2 (20%), 2 (20%) and 2 (20%) that received a liver transplant, kidney, hematopoietic stem cell (HSC) and heart transplantation, respectively.

The median (range) daily dose corrected by body weight for the innovator formulation was 0.070 mg/kg (0.024-0.461), whereas the median for the generic formulation was 0.069 mg/kg (0.017-0.571). Thus, no

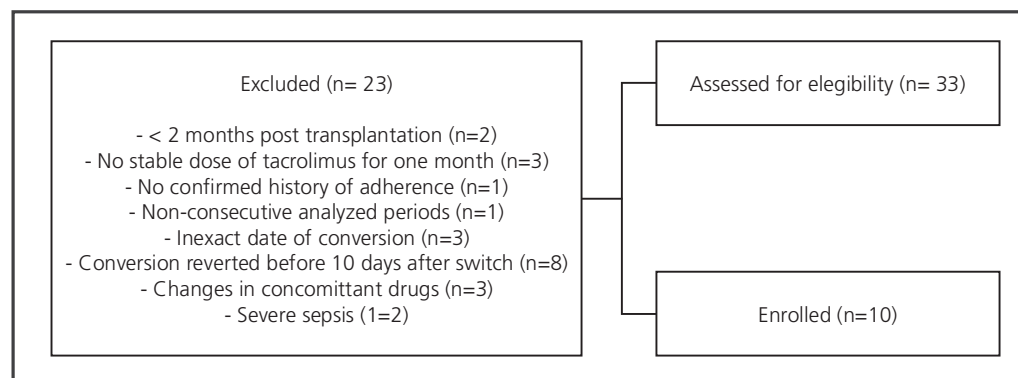


Figure 1. Screened and excluded patient enrollment.

Table 2. Study group demographic characteristics

Patients subjected to tacrolimus conversion (n=10)	Median (range)
Age at transplant (years)	11.9 (0.8-15.8)
Time post transplantation (months)	8.8 (2.0-42.8)
Girls/boys	5/5
Weight (kg)	47.4 (7.3-77.0)
Days of treatment with generic formulation (days)	28 (10-86)
Days of treatment with innovator formulation (days)	32 (10-140)
Immunosuppressive scheme	Number of patients
Tacrolimus	10/10
Steroids (0.06-1 mg/kg/day)	8/10
Mycophenolate mofetil (20-40 mg/kg/day)	3/10
Sirolimus (2mg/day)	1/10
Graft type	
Kidney (n=2)	
End stage renal disease of unknown etiology	1
Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)	1
Liver (n=4)	
Biliary atresia	2
Congenital hepatic fibrosis	1
Hepatocellular carcinoma	1
Hematopoietic stem cell (n=2)	
Myelodysplastic syndrome	2
Heart (n=2)	
Dilated cardiomyopathy	2
Concomitant drugs	
Diphenhydramine PO	2
Trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis PO	2
Valganciclovir PO	2
Acyclovir PO	1
Oxybutynin PO	1
Omeprazole PO	10
Aminocaproic acid IV	1
Ceftriaxone IV ^a	1
Topical terbinafine	1

PO: oral. IV: intravenous

a: suspected respiratory infection

significant changes were observed in tacrolimus daily dose corrected by body weight before and after conversion ($p>0.05$). Moreover, dose adjustments after conversion were not necessary in the study population and drug-drug interactions were not observed.

Treatment with concomitant drugs did not change during the study period except for patient #9, who received aminocaproic acid for treating a case of hemoptysis, and patient #2 that took acyclovir to treat a case of cutaneous herpes zoster.

The number of dose normalized levels (DNLs) measurements per patient, expressed as median (range) obtained with the innovator and the generic formulation was 3.0 (2.0-13.0) and 4.5 (1.0-8.0), respectively ($p>0.05$). Interestingly, the individual median DNL showed no significant difference when comparing between innovator and generic tacrolimus ($p>0.05$). Table 3 details the individual ratios between the DNLs for the innovator and generic product. The mentioned table shows that the individual values of the DNL ratios fell within the 0.75 – 1.25 range for 80% of the analyzed patients (Figure 2). Patient #8 showed a ratio of 0.72, close to the 0.75 threshold previously established based on the intra-patient variability reports on tacrolimus pharmacokinetics. On the contrary, patient #9 showed a ratio of 1.5, (mean C0 innovator/ mean C0 generic=1.5) which would indicate that the mean C0 achieved post-innovator administration was higher than that for the generic product for the same dosage.

Regarding laboratory parameters, values including serum creatinine, uremia, AST, ALT and ALP showed no significant differences when comparing the status before and after the switch ($p>0.05$; Figure 3 A, B, C, D, E, respectively). Moreover, hematocrit and albumin values did not show significant differences before and after

substitution (Figure 2, F and G; $p>0.05$). Only patients #5 and #3 showed elevated liver enzyme values, but these augmented values were found in both study periods.

Lastly, no adverse events occurred during the period immediately before or after the substitution from innovator to generic formulation. Acute rejection episodes, graft loss or death were not observed during the studied period.

Discussion

In the present cohort of maintenance pediatric transplant recipients, tacrolimus substitution from the innovator to the generic formulation was successfully performed under close monitoring of the clinical team at a national pediatric hospital in Argentina. We showed no significant difference in tacrolimus C0 normalized by the dose before and after switch. In addition, laboratory parameters did not change after conversion ($p>0.05$). Adverse events, acute rejection, death and graft loss were not observed.

The National Organ Procurement Program in Argentina supplies, free-of-charge, to those patients who are in need, with the immunosuppressant drug product depending on the winning bid established by the government. Two brands of tacrolimus are currently marketed in Argentina: the innovator (Prograf®, Astellas Ireland) and the generic (Tacrolimus Sandoz®, India). The institutions taking part in the National Organ Procurement Program are supplied with and dispense one product or the other depending on this bidding procedure. This program is under Argentine health authority regulation (ANMAT, National Medicine, Food and Medical Technology Administration, www.anmat.gov.ar), which requires that the pharmaceutical companies who apply for the

Table 3. Tacrolimus dose normalized levels with innovator and generic formulation of tacrolimus

Patient	Dosage I(mg/kg)	Dosage G(mg/kg)	DNC I [ng/ml/(mg/kg)]	DNC G [ng/ml/(mg/kg)]	Ratio (DNC I/DNC G)
1	0.069	0.065	100.7 (82.7-115.7)	113.6 (108.5-118.8)	0.89
2	0.119	0.118	55.7 (50.6-60.8)	60.8 (49.6-68.8)	0.92
3	0.049	0.048	93.8 (73.4-116.3)	97.1 (94.5-111.8)	0.97
4	0.065	0.065	52.1 (38.3-65.9)	50.6 (44.5-76.7)	1.03
5	0.461	0.571	13.8 (9.7-27.5)	13.5 (8.2-15.1)	1.02
6	0.226	0.202	27.7 (18.6-34.1)	33.6 (28.8-41.2)	0.82
7	0.066	0.065	124.6 (86.4-139.2)	145.7 (89.3-169.4)	0.86
8	0.024	0.017	518.4 (413.5-764.9)	723.5 (433.2-846)	0.72
9	0.071	0.072	100.4 (100.1-100.8)	69.4 (68.8-70.1)	1.45
10	0.105	0.125	48.2 (44.2-52.3)	53.5 ^a	0.90
Global	0.07 (0.02-0.46)	0.07 (0.02-0.57)	74.8 (13.8-518.4)	65.1 (13.5-723.5)	0.91 (0.72-1.45)

Data are shown as median (range) of the dose normalized tacrolimus levels with the innovator and the generic formulation.

^aOnly one trough level obtained during this period

DNC: Dose-normalized whole-blood tacrolimus concentration or C0/dose. I: Innovator drug. G: generic drug. Renal transplant patients: 1, 2; Liver transplant patient: 3, 4, 5, 6; Hematopoietic stem cell transplant patient: 7, 8; Heart transplant patient: 9, 10.

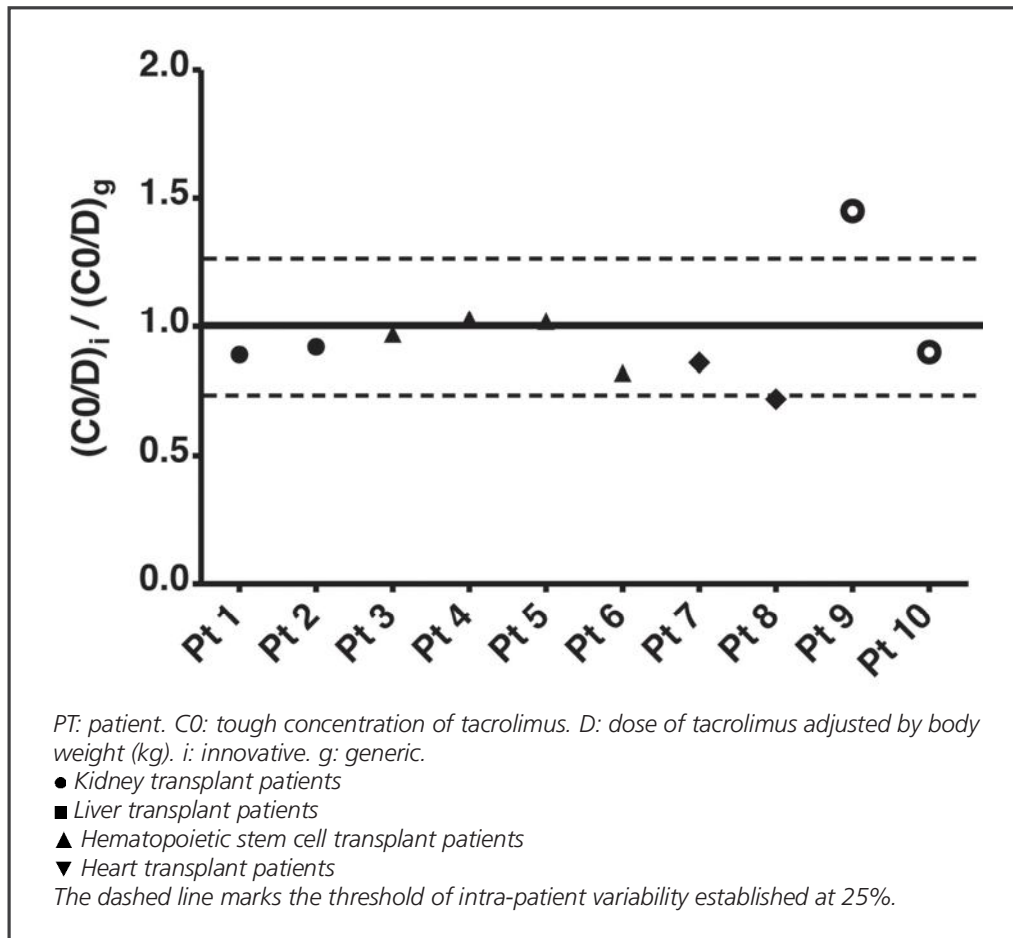


Figure 2. Dose-normalized whole blood trough concentrations: Ratio between the medians of the innovative and generic formulation in pediatric transplant patients.

registration of certain products, including those containing immunosuppressive drugs, demonstrate both their *in vitro* (dissolution profiles) and *in vivo* (bioequivalence studies) quality.

The studied formulations included in the present report are bioequivalent and pharmaceutically equivalent drug products. The generic formulation that our patients received showed a comparable pharmacokinetic profile with the innovator product, including area under the concentration *versus* time curve (AUC), C_{max} and C₀, as described in previous studies in adult kidney transplant patients¹¹. Therefore, we expected to find a similarity in the systemic exposure to tacrolimus between innovator and generic formulations.

Our findings suggest that the lack of difference between the C₀ normalized by dose before and after tacrolimus substitution was in correspondence with the absence of dosage modifications after conversion in order to keep the blood concentrations within the tacrolimus target range. A total of 8 out of the 10 patients analyzed showed a tacrolimus individual DNL ratio less than 1.25 or greater than 0.75, which is in accordance with the expected intra-patient variability reported for tacrolimus²⁸. Although it would be desirable that the ratio between DNL with innovator and generic formulations was 1, intra-patient pharmacokinetic variability

of tacrolimus affects this ratio. This variability must be taken into account to avoid erroneous attributions of variability to one commercial product. The drug *per se* presents systemic exposure variability in one same patient, evaluated repeatedly. Therefore, the variability in the ratios of the normalized concentrations of up to 25% was assumed as an expected acceptable value according to prior reports^{18,28}. It must be pointed out that one patient showed a variation greater than 25% (#9), secondary to an episode of hemoptysis simultaneously with the generic conversion. Hence, the existence of a hemodynamic change in that specific patient may have impacted on tacrolimus pharmacokinetic variability.

Our results are similar to those reported in the only study conducted on pediatric patients, more specifically on heart transplant patients⁸. In that study, tacrolimus C₀ concentrations before and after the conversion from the original to the generic formulation of tacrolimus were evaluated retrospectively. In total, 12 patients who were switched from the innovator to the generic product and 31 patients who took only the original tacrolimus as a control group were included in the analysis. In the first cohort, the authors reported a 14% reduction in the C₀ (equivalent to 1.15 ng/ml) after the substitution, without modification of tacrolimus dosage⁸. The clinical implication of a 14% modification in the C₀ values is probably

not important. The authors reported that after one year of follow-up post-conversion, 24% of the patients who switched and 18% of the patients in the control group showed acute rejection episodes without significant differences between groups. However, safety and efficacy parameters, as well as tacrolimus systemic exposure parameters should be studied in a larger cohort of patients in the context of tacrolimus generic substitution. According to our understanding, it is important to evaluate and describe the results not only for the population but rather the individual modification of the C₀ during the switch from one brand to the other, which may be disguised by the populations analysis stated as the average values. In our study, only one patient (#9) showed a difference higher than 25% in the dose-normalized C₀ after conversion to the generic product supporting the role of therapeutic drug monitoring mainly in situations which may result in an inappropriate drug exposure.

The experience reported in adult solid organ transplant patients subjected to immunosuppressants conversion is, in certain aspects, a source of controversy. The study reported by Spence et al, described the experience obtained from the retrospective evaluation of 234 adult kidney, liver and heart transplant patients in their maintenance immunosuppressive therapy subjected to conversion from one original commercial brand containing tacrolimus to the generic product¹³. The authors reported no significant difference in tacrolimus exposure after the substitution from the innovator to the same generic formulation that we used in our study¹³. It is important to point out that 15% of the patients required a dose adjustment in the context of therapeutic drug monitoring. Regarding safety and efficacy aspects of the substitution, no death or acute rejection episodes were recorded after conversion. In line with the mentioned findings, McDewitt-Potter et al. reported their experience in 70 adult renal, liver and multiple organ transplant patients, who were studied retrospectively to evaluate dose modifications, systemic drug exposure and costs of the substitution from the original to the generic formulation¹². The authors showed no significant changes in the tacrolimus daily dose or in the C₀ after the switch to the Sandoz generic product¹². Nevertheless, 21% of the patients subjected to substitution required dose adjustments to reach the target levels after conversion, while it was necessary in 7% of the patients assigned to the control group that only received the innovator product. The difference observed between groups of patients was statistically significant. Once again, this reveals the importance of therapeutic monitoring of tacrolimus in transplant recipients.

On the contrary, studies reported by Momper et al. and Marfo et al. conducted in adult kidney and/or liver transplant patients showed a significant difference in tacrolimus C₀ values before and after the conversion from the original to the generic formulation^{13,17}. Specifi-

cally, in the study reported by Momper et al. the authors described a 15.9% and 11.9% decrease in the dose-adjusted tacrolimus C₀ after conversion in adult liver and kidney transplant recipients, respectively. Even in a subgroup of liver and kidney transplant recipients who took the same dosage before and after the conversion, they showed an average decrease in the tacrolimus C₀ of 1.98 ng/ml and 0.87 ng/ml, respectively. However, this modification in the immunosuppressive drug exposure did not show any clinical relevance regarding safety and efficacy as previously described in pediatric patients. In this sense, the retrospective study conducted by Marfo et al. showed a difference of 0.8 ng/ml in tacrolimus C₀ before and after conversion to the generic formulation compared to the 0.9 ng/ml in the control group¹⁷. Likewise, despite the mentioned differences in the C₀, no difference was detected in the efficacy and safety of generic tacrolimus in comparison to the innovator product. Overall, the prior reports, mainly in adults, show different types of conclusions. However, all of the authors emphasize the need of therapeutic drug monitoring of tacrolimus in patients under conversion from innovator to generic product, in order to deal with a rational scheme and assure efficacy and safety individually.

In the present article, we evaluated renal and liver function as part of the safety assessment by means of the evaluation of biochemical parameters. Specifically, liver enzyme as well as serum creatinine values did not change after conversion ($p > 0.05$). Specifically, two liver transplant patients (#3 and #5, Fig. 3) presented stable elevated ALP, GGT, AST and ALT due to a CMV infection and gallbladder drainage, respectively. Furthermore, plasma albumin and hematocrit values were measured, since they have an influence on tacrolimus pharmacokinetics. Tacrolimus binds ~99% to the plasma proteins and erythrocytes¹. Hence, a low albumin or hematocrit value leads to a greater free tacrolimus fraction available to be distributed, metabolized and eliminated. These factors, that may influence tacrolimus pharmacokinetics during the conversion process, could be a confounding variable in the evaluation of tacrolimus exposure¹. Nevertheless, in our population, the hematocrit and albumin values did not show significant differences before and after substitution ($p > 0.05$). It should be noted that our results are in line with those previously reported in pediatric and adult heart, kidney, liver and multiple organ transplant patients, in whom no significant differences were found in laboratory parameters^{8,13,14,17}.

Based on our own published data we here evaluated the most frequent and severe adverse events to tacrolimus in the present study pediatric population were evaluated²². During the follow-up period of this study, no adverse events, graft loss, acute rejection episodes or death were observed. Therefore, we consider that the process of conversion from the original tacrolimus to

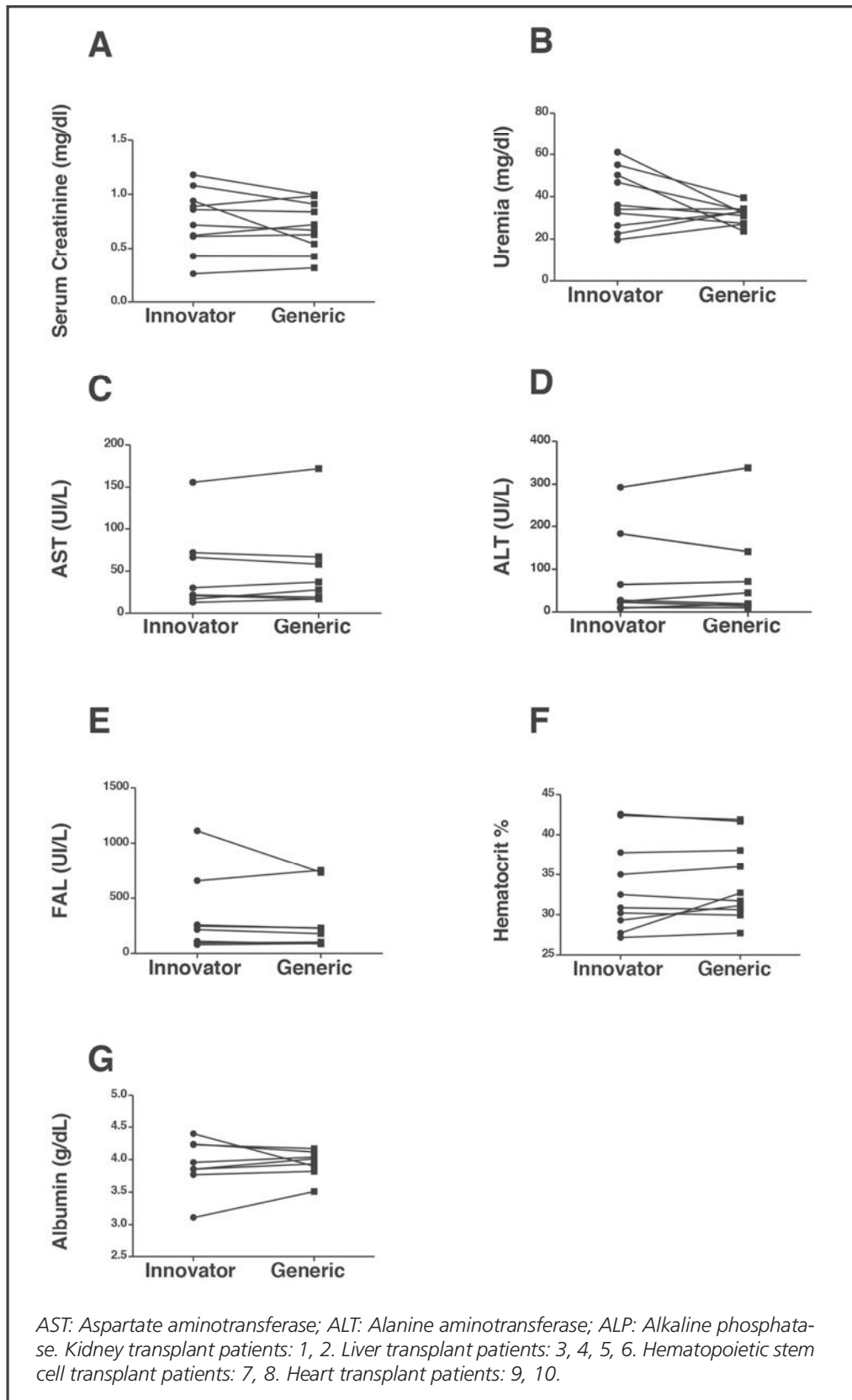


Figure 3. Evaluation of the individual laboratory parameters before and after conversion from one commercial brand of tacrolimus to another.

the generic product was safe for the study population. Nonetheless, we emphasize the need of validating our results in a larger cohort of patients.

Argentina's health system includes both the private and public sectors. Approximately 20% of the solid organ transplant patients take immunosuppressive drugs provi-

ded by their private insurance, whilst 80% are covered by the national government (INCUCAI, National Institute Coordinator Center for Organ Procurement of Argentina). Therefore, the immunosuppressive product which the majority of Argentinean patients receive depends on the winning bid established by the government. In view of this situation of generic substitution, different actions can be taken for assuring a safe conversion process. In this regard, international recommendations suggest close therapeutic monitoring of immunosuppressive drugs during the switch from one pharmaceutical product to another^{4,9}. For such a purpose, the tacrolimus C₀ values, as a practical indicator of the systemic exposure, must be closely monitored immediately before and after substitution. Laboratory parameters must be monitored as safety markers^{4,9}. In view of the apparently inevitable conversion from one brand to another in our country, our group decided to carry out a safe and effective conversion process following international recommendations, which is presented in this report.

Our study has certain limitations. The exploratory analysis was based on a retrospective, descriptive design. Furthermore, this analysis was made on a small cohort of transplant patients. Unlike reports which describes only one type of transplantation, our study includes pediatric liver, heart, kidney and HSC transplant patients. Each patient was his or her own control, and we showed that therapeutic drug monitoring is a necessary and useful tool. Secondly, this study used the C₀ values for evaluating tacrolimus exposure, although the best exposure parameter is the area under the concentration *versus* time curve (AUC)²⁹. A linear correlation exists between the AUC and the tacrolimus C₀ concentration, also reported for the generic product used in our study³⁰. Lastly, the follow-up of the patients which were switched to the generic formulation was short. Hence, further studies in larger groups and with a longer-term follow-up could describe additional data of adverse events and acute allograft rejection, which may take months to manifest clinically in the setting of sub therapeutic immunosuppression.

In summary, we performed tacrolimus therapeutic monitoring according to international recommendations in a pediatric population subjected to conversion between the innovator and the generic tacrolimus formulation commercialized in the local market. We can conclude that substitution was safe and did not interfere with the efficacy of the immunosuppressant treatment in our population during the follow-up period, as there were no differences in dosage, exposure and clinical outcomes between analyzed periods. We do advocate that large prospective pediatric trials must be conducted in this field. Nonetheless, we recommend performing therapeutic drug monitoring in pediatric transplant patients undergoing immunosuppressant substitution to ensure safety and efficacy of the immunosuppressive treatment.

Conflict of interest

None of the authors has any financial interest related to the products mentioned in this study.

References

1. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43(10):623-53.
2. Larkins N, Matsell DG. Tacrolimus therapeutic drug monitoring and pediatric renal transplant graft outcomes. *Pediatric transplantation*. 2014 Dec;18(8):803-9.
3. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1157-67.
4. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJ, Dipchand AI, Heywood NM, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation*. 2012 Apr 15;93(7):657-65.
5. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, Sweet SC, Corris PA, McNeil K, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009 Jul;28(7):655-60.
6. Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2008;23(1):59-67.
7. Sudhindran S, Aboobacker S, Menon RN, Unnikrishnan G, Sudheer OV, Dhar P. Cost and efficacy of immunosuppression using generic products following living donor liver transplantation in India. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2012;31(1):20-3.
8. Duong SQ, Lal AK, Joshi R, Feingold B, Venkataraman R. Transition from brand to generic tacrolimus is associated with a decrease in trough blood concentration in pediatric heart transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2015 Dec;19(8):911-7. PubMed PMID: 26497983.
9. van Gelder T. Substitution EACoG. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011 Dec;24(12):1135-41.
10. van Gelder T. What Is the Future of Generics in Transplantation? *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2269-73. PubMed PMID: 26050017.
11. 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. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012 Oct;12(10):2825-31.
12. McDevitt-Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation*. 2011;92(6):653-7.
13. Spence MM, Nguyen LM, Hui RL, Chan J. Evaluation of clinical and safety outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in transplant recipients enrolled in an integrated health care system. *Pharmacotherapy*. 2012;32(11):981-7.
14. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataraman R. The impact of conversion from Prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(9):1861-7.
15. Madian AG, Panigrahi A, Perera MA, Pinto N. Case report: Inability to achieve a therapeutic dose of tacrolimus in a pediatric allogeneic stem cell transplant patient after generic substitution. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:69.

16. Abdulnour HA, Araya CE, Dharnidharka VR. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatric transplantation*. 2010 Dec;14(8):1007-11.
17. 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. *P T*. 2013 Aug;38(8):484-8. PubMed PMID: 24222980. Pubmed Central PMCID: 3814440.
18. Monchard C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48(7):419-62. PubMed PMID: 19691367. Pubmed Central PMCID: 3678153.
19. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet*. 2003 Dec 20;362(9401):2068-70. PubMed PMID: 14697809.
20. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009 Apr;31(2):139-52. PubMed PMID: 19177031.
21. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010 Aug;29(8):914-56. PubMed PMID: 20643330.
22. Riva N, Caceres Guido P, Rousseau M, Dip M, Monteverde M, Imventarza O, et al. Pharmacovigilance of calcineurin inhibitor in pediatric kidney and liver transplantation. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2013 Nov-Dec;37(6):441-9. PubMed PMID: 24256007. Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepatico pediatrico.
23. Kim IW, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, et al. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Oct;111(4):217-23. PubMed PMID: 22469198.
24. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, Cotera GE, Soberanis CP, Ortiz ML. *Manual de prescripción pediátrica y neonatal*: Intersistemas; 2012.
25. Micromedex-Solutions. Tacrolimus 2016 [cited 2016]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
26. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatric clinics of North America*. 2010 Feb;57(1):273-95. PubMed PMID: 20307721. Pubmed Central PMCID: 3227683.
27. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005 Nov;24(11):1710-20. PubMed PMID: 16297770.
28. Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients--importance of trough level as a practical indicator. *Int J Urol*. 1995 Jul;2(3):151-5. PubMed PMID: 8536129.
29. Marquet P. Counterpoint: Is pharmacokinetic or pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy necessary? *Clinical chemistry*. 2010 May;56(5):736-9. PubMed PMID: 20224048.
30. Connor A, Prowse A, MacPhee I, Rowe PA. Generic tacrolimus in renal transplantation: trough blood concentration as a surrogate for drug exposure. *Transplantation*. 2012 Jun 27;93(12):e45-6. PubMed PMID: 23318306.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El tacrolimus es ampliamente utilizado para controlar la respuesta inmune en pacientes pediátricos con trasplante y prevenir el rechazo del órgano¹. La farmacocinética del tacrolimus se caracteriza por la amplia variabilidad inter e intra-individual, un estrecho margen terapéutico, y una documentada relación entre las concentraciones sanguíneas del fármaco y su eficacia y seguridad¹. Consecuentemente, el monitoreo terapéutico de tacrolimus es fundamental en la rutina clínica del paciente trasplantado contribuyendo a disminuir la probabilidad de rechazo y el desarrollo de eventos adversos^{1,2}.

El niño experimenta cambios fisiológicos durante su crecimiento incluyendo la maduración del sistema gastrointestinal y por ende se observan cambios temporales en la absorción y el metabolismo de fármacos lo cual repercute en la eficacia y seguridad³. Por ello, es muy importante estudiar y caracterizar las fuentes de variabilidad en la exposición del fármaco para así ajustar el esquema terapéutico en la población pediátrica, la cual está muy poco estudiada, y más aún durante el desarrollo de una nueva formulación o comercialización de un medicamento genérico^{4,5}.

Los medicamentos genéricos de inmunosupresores están ampliamente distribuidos en el mercado porque representan una estrategia de reducción de costos, espe-

cialmente en países en desarrollo^{6,7}. Incluso, en Estados Unidos los medicamentos genéricos de tacrolimus han ganado mercado extensamente⁸. La consolidación del mercado de genéricos ha generado controversias entre profesionales de la salud en cuanto a cuáles son los estudios necesarios para aprobarlos. Las principales agencias regulatorias exigen la realización de estudios de bioequivalencia para la comercialización del medicamento genérico. Estos estudios farmacocinéticos, al realizarse sólo en voluntarios sanos, generan inquietudes acerca de la eficacia esperada y el patrón de eventos adversos en pacientes trasplantados^{4,9,10}. Específicamente, ha surgido un debate intenso acerca de la biodisponibilidad de las distintas marcas comerciales en pacientes alegando la alteración de las propiedades fisicoquímicas del fármaco según los excipientes utilizados o incluso, interacciones fármaco-paciente no observadas en los estudios de bioequivalencia realizados en voluntarios sanos^{4,10}. A pesar de las opiniones encontradas, la realidad de la comercialización de los medicamentos genéricos impacta en la rutina del paciente y es fundamental generar evidencia científica al respecto.

Existen distintas publicaciones de posicionamiento y guías que proponen las acciones a realizar en el caso de la sustitución de marcas de fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados^{4,5,9}. En líneas generales, se recomienda el monitoreo cercano de los pacientes sujetos a sustitución entre marcas para asegurar que la exposi-

ción sistémica del tacrolimus se mantiene acorde a las concentraciones sanguíneas pre-conversión en las cuales se ha estabilizado al paciente en mantenimiento^{4,9}. Sin embargo, los reportes publicados provienen principalmente de pacientes adultos y hay escasa información disponible en pediatría^{8,11-17}.

Así, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la dosis, exposición sanguínea, seguridad y eficacia durante la conversión desde la marca innovadora a la genérica de tacrolimus en una población pediátrica trasplantada en etapa de mantenimiento.

Métodos

El desarrollo e implementación del presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital de Pediatría JP Garrahan (Protocolo #670). Se han seguido los protocolos establecidos por el centro sanitario (Formulario 1418F62) para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica.

Tratamiento, criterios de inclusión y exclusión

El presente es un estudio retrospectivo, observacional, realizado entre los meses de abril y agosto de 2013 por el Área de Farmacia del Hospital de Pediatría J.P Garrahan (Buenos Aires, Argentina). En dicho periodo, la Farmacia comenzó a dispensar tacrolimus genérico (laboratorio Sandoz) acorde a la provisión del Programa Nacional implementado por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, Ministerio de Salud, Argentina.

Los pacientes incluidos, internados o ambulatorios, que recibían una dosis estable del medicamento innovador (Prograf®, laboratorio Astellas Irlanda) fueron sujetos a intercambio al medicamento genérico (laboratorio Sandoz Private Limited, India) bajo supervisión médica y de enfermería (Tabla 1). Durante el periodo de conversión, el Área de Farmacia dispuso de registros internos confiables sobre la marca comercial que recibían individualmente los pacientes y la fecha asociada.

El intercambio entre marcas se realizó administrando la misma dosis de mantenimiento al convertir al producto genérico. La dosis del medicamento genérico se ajustó según el criterio del médico para mantener la concentración valle (C₀, 12 horas post-administración) de tacrolimus dentro del margen terapéutico establecido en consensos internacionales¹⁸. Específicamente, en trasplantados hepáticos éste fue entre 5 y 8ng/ml¹⁹, en renales entre 5 y 7ng/ml^{18,20}, en cardíacos entre 8 y 12ng/ml luego de 3- 6 meses post-trasplante o entre 5 y 10 ng/ml para pacientes con >6 meses post-trasplante²¹. En trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) las concentraciones C₀ objetivo fueron entre 5 y 15 ng/ml.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
Edad: < 17 años.
Tiempo post-trasplante: > 2 meses.
Recibir dosis estable de tacrolimus al menos un mes previo al intercambio.
Los periodos analizados con un medicamento u otro deben ser consecutivos en el tiempo.
Paciente adherente.
Criterios de exclusión
Fecha inexacta de la conversión.
Intercambio a la formulación original antes de los 10 días post conversión.
Concentraciones erráticas de tacrolimus en el valle por posible inconsistencia en los tiempos de toma de muestra.
Falta de disponibilidad de valores bioquímicos de laboratorio.
Sepsis severa.

Esquema terapéutico de inmunosupresión

El régimen de inmunosupresión consistió en la administración de tacrolimus como fármaco único o en combinación con esteroides (0.06-1 mg/kg/día), micofenolato mofetilo o sirolimus^{21,22}. En pacientes trasplantados CPH se utilizó metotrexato en periodos cortos del régimen de intensificación (10 mg/m², durante 4 días).

Cuantificación de tacrolimus en sangre

Las concentraciones de tacrolimus se cuantificaron en sangre entera por inmunología automática de quimioluminiscencia microparticulada (Architect®, Abbott, Chicago, Estados Unidos).

La aceptación del ensayo se realizó según procedimientos operativos estándar del Hospital basados en valores de controles externos de calidad (Bio-Rad Lyphochek® Whole Blood Immunosuppressant), la imprecisión del método (< 7% CV) y la desviación de los controles requerida es menos de 2 veces el desvío estándar.

Ejemplares externos e internos fueron evaluados de forma rutinaria como parte de un programa internacional de ensayos de aptitud para el control de calidad de la técnica analítica (<http://www.bioanalytics.co.uk>).

Monitoreo de pacientes y recolección de datos clínicos

De los pacientes incluidos se obtuvieron los siguientes parámetros demográficos y de laboratorio pre y post-intercambio de formulaciones de tacrolimus: peso corporal, dosis diaria y concentración sanguínea de tacrolimus en el valle (C₀). La función hepática se analizó según concentraciones sanguíneas de las enzimas fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transpeptidasa (GGT),

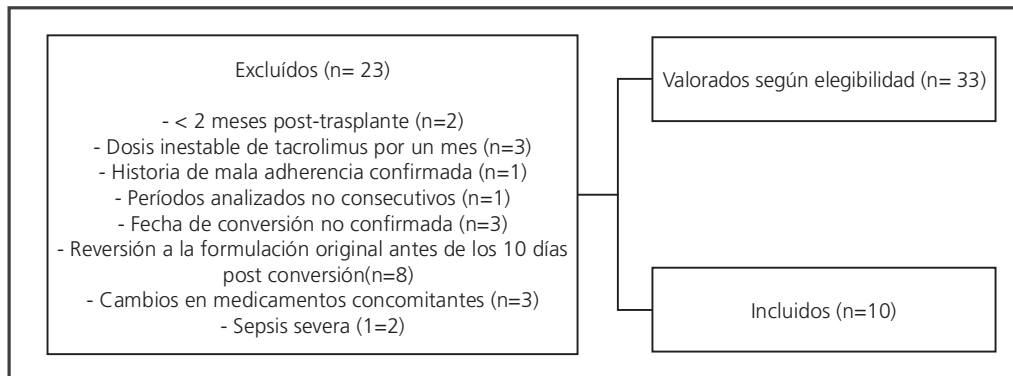


Figura 1. Pacientes analizados y excluidos.

aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT). La función renal fue evaluada según las concentraciones de creatinina sérica y uremia. Asimismo se registraron los valores de hematocrito y albumina para evaluar posibles efectos sobre la fracción libre de tacrolimus²³. Luego se calculó la mediana (rango) de los parámetros de laboratorio para cada periodo de estudio y se compararon según los valores normales reportados en literatura para pacientes pediátricos²⁴.

Finalmente evaluamos la seguridad del tratamiento durante el periodo de seguimiento incluyendo el registro de los eventos adversos más frecuentes y serios acorde a nuestros reportes previos, que incluyen: hipertensión, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, enfermedad linfoproliferativa post-trasplante, hipomagnesemia e hiperglucemia^{22,25}. La eficacia se evaluó según la aparición de eventos de rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte del paciente. Los episodios de rechazo se confirmaron por biopsia y se clasificaron según literatura internacional. En particular, para los pacientes con trasplante hepático y renal, el rechazo se confirmó por diagnóstico de biopsia y se registró según la clasificación de Banff²². El rechazo agudo y la enfermedad injerto vs. huésped se diagnosticaron utilizando criterios clínicos y según biopsia, y se clasificó según el consenso del *National Institutes of Health*²⁶ para pacientes con trasplante CPH. Los episodios de rechazo para pacientes trasplantados cardíacos se analizaron según el consenso de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco^{21,27}.

Análisis estadístico

Se calculó la mediana de los valores de concentración sanguínea de tacrolimus en el valle normalizados por la dosis (CND) y la dosis corregida por el peso corporal previo y posterior al intercambio entre medicamentos innovador y genérico de tacrolimus.

El análisis estadístico se realizó utilizando el test de muestras pareadas de Wilcoxon (GraphPad Prism v.5). Se calculó el cociente individual entre la mediana de la CND del tratamiento con la formulación innovadora y de la genérica, esperando obtenerse un valor cercano a 1. Se consideró una variación mayor a la esperada, de obtenerse un valor superior al 25% en dicho cociente.

Esta hipótesis se basó en que la variabilidad intra-individual de los parámetros farmacocinéticos del tacrolimus previamente reportados fue entre 14 y 44% por lo que el valor de 25% se consideró como valor de referencia de variabilidad esperada^{1,28}.

Resultados

Se identificaron 33 pacientes pediátricos trasplantados en el Hospital que intercambiaron marcas de tacrolimus de innovadora a genérica. Sin embargo, por criterios de inclusión, sólo permanecieron 10 pacientes para el presente análisis (Figura 1).

La mediana (rango) de edad y peso corporal fueron respectivamente 11,9 años (0,8-15,8) y 47,4 kg (7,3-77,0). Se incluyeron en el análisis igual cantidad de niños que de niñas y el tiempo mediana (rango) con el medicamento innovador fue de 32 días (10-140) mientras que el seguimiento luego de la conversión al medicamento genérico fue de 28 días (10-86) (Tabla 2). Los pacientes estudiados correspondieron a trasplantados hepáticos (n=4; 40%), renales (n=2; 20%), CPH (n=2; 20%) y cardíacos (n=2; 20%).

La mediana (rango) de la dosis administrada por día corregida por el peso corporal luego de administrar el medicamento innovador fue de 0,070 mg/kg (0,024-0,461) mientras que la misma fue de 0,069 mg/kg (0,017-0,571) con el medicamento genérico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las dosis corregidas por el peso corporal al comparar entre medicamentos ($p>0,05$). Tampoco se requirieron ajustes de dosis post-conversión al medicamento genérico en ningún caso analizado.

Además, durante el periodo de estudio no se modificó el tratamiento con fármacos concomitantes excepto en el paciente #9 que recibió ácido aminocaproico para tratar una hemoptisis y el paciente #2 que recibió aciclovir para tratar un herpes zoster cutáneo.

La mediana (rango) del número de mediciones de CND obtenidos por paciente en el tiempo de seguimiento para el innovador y el genérico fue de 3 (2-13) y de 5 (1-8), respectivamente ($p>0,05$). Específicamente, la mediana de las CND calculada individualmente para cada

Tabla 2. Características demográficas de la población incluida

Pacientes (n=10)	Mediana (rango)
Edad al trasplante (años)	11,9 (0,8-15,8)
Tiempo post-trasplante (meses)	8,8 (2,0-42,8)
Niñas/niños	5/5
Peso (kg)	47,4 (7,3-77,0)
Días en tratamiento con el medicamento genérico	28 (10-86)
Days of treatment with innovator formulation (days)	32 (10-140)
Esquema de inmunosupresión	Número de pacientes
Tacrolimus	10/10
Esteroides (0,06-1 mg/kg/día)	8/10
Micofenolato mofetilo (20-40 mg/kg/día)	3/10
Sirolimus (2mg/día)	1/10
Tipo de trasplante	
Renal (n=2)	
Insuficiencia Renal Crónica Terminal de etiología desconocida	1
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	1
Hepático (n=4)	
Atresia biliar	2
Fibrosis hepática congénita	1
Carcinoma hepatocelular	1
Células progenitoras hematopoyéticas (n=2)	
Síndrome mielodisplásico	2
Cardíaco (n=2)	
Miocardopatía dilatada	2
Fármacos concomitantes	
Difenhidramina VO	2
Sulfametoxazol-trimetoprima VO	2
Valganciclovir VO	2
Aciclovir VO	1
Oxibutinina VO	1
Omeprazol VO	10
Acido aminocaproico IV ^a	1
Ceftriaxona IVa	1
Terbinafina tópica	1

VO: vía oral, IV: vía intravenosa.

a: sospecha de infección respiratoria.

paciente no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar entre medicamentos ($p>0,05$). En la Tabla 3 se detallan los cocientes individuales entre los CND para el innovador y el genérico. En dicha figura puede observarse que los valores individuales de los cocientes del CND estuvieron comprendidos entre 0,75 y 1,25 para el 80% de los pacientes analizados (Figura 2). El paciente #8 mostró un cociente de 0,72, muy cercano al valor de 0,75 previamente establecido en base a los reportes previos de variabilidad intra-individual en la farmacocinética de tacrolimus. Contrariamente, el #9 mostró un cociente de 1,5 lo cual indicaría que el C0 medio

alcanzado post-administración del innovador es mayor al del genérico para igual dosis.

Los parámetros de laboratorio evaluados, que incluyeron la creatinina sérica, uremia, AST, ALT, GGT y FAL, no mostraron diferencias significativas al comparar valores previos y post intercambio de marcas ($p>0,05$; Figuras 2.A, 2.B, 2.C, 2.D, 2.E) así como tampoco se observó un cambio significativo en los valores del hematocrito y la albumina en sangre (Figura 3.F y 2.G; $p>0,05$). Sólo los pacientes #5 y #3 mostraron valores elevados de las enzimas hepáticas pero esto sucedió en ambos periodos de estudio.

Tabla 3. Concentraciones sanguíneas de tacrolimus normalizadas por la dosis luego de la administración del medicamento innovador y genérico

Paciente	Dosis I (mg/kg)	Dosis G (mg/kg)	CND I [ng/ml/(mg/kg)]	CND G [ng/ml/(mg/kg)]	Cociente (CND I/CND G)
1	0,069	0,065	100,7 (82,7-115,7)	113,6 (108,5-118,8)	0,89
2	0,119	0,118	55,7 (50,6-60,8)	60,8 (49,6-68,8)	0,92
3	0,049	0,048	93,8 (73,4-116,3)	97,1 (94,5-111,8)	0,97
4	0,065	0,065	52,1 (38,3-65,9)	50,6 (44,5-76,7)	1,03
5	0,461	0,571	13,8 (9,7-27,5)	13,5 (8,2-15,1)	1,02
6	0,226	0,202	27,7 (18,6-34,1)	33,6 (28,8-41,2)	0,82
7	0,066	0,065	124,6 (86,4-139,2)	145,7 (89,3-169,4)	0,86
8	0,024	0,017	518,4 (413,5-764,9)	723,5 (433,2-846)	0,72
9	0,071	0,072	100,4 (100,1-100,8)	69,4 (68,8-70,1)	1,45
10	0,105	0,125	48,2 (44,2-52,3)	53,5 ^a	0,90
Global	0,07 (0,02-0,46)	0,07 (0,02-0,57)	74,8 (13,8-518,4)	65,1 (13,5-723,5)	0,91 (0,72-1,45)

Los datos se muestran como medianas (rango) de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus normalizadas por la dosis por kilogramos de peso para el medicamento innovador y el genérico.

^aSólo una concentración valle fue obtenida en ese periodo de evaluación.

CND: concentración sanguínea de tacrolimus normalizada por la dosis ó C0/dosis, I: medicamento innovador, G: medicamento genérico.

Por último, no se registraron eventos adversos frecuentes o esperados durante el periodo inmediato previo o post intercambio de marcas, así como tampoco hubo episodios de rechazo agudo, pérdida del injerto o fallecimiento.

Discusión

El presente estudio realizado en pacientes pediátricos trasplantados en terapia inmunosupresora de mantenimiento, mostró que el intercambio entre medicamentos innovador y genérico de tacrolimus se realizó satisfactoriamente en el marco del monitoreo terapéutico individual desarrollado por el equipo clínico de un hospital pediátrico en Argentina. No observamos diferencias significativas en los valores de C0 normalizados por la dosis, al comparar el tratamiento con el medicamento innovador y el genérico. Asimismo, no se observaron cambios en los parámetros bioquímicos de laboratorio durante la conversión entre formulaciones ni el desarrollo de eventos adversos frecuentes a tacrolimus, episodios de rechazo o fallecimiento de pacientes durante el periodo de seguimiento.

El Programa Nacional de Procuración de Órganos en Argentina provee gratuitamente a los pacientes que lo requieran los medicamentos inmunosupresores que ganan la licitación pública cada año. Actualmente, en Argentina se comercializan dos marcas de tacrolimus, el innovador (Prograf®, Astellas Irlanda) y un genérico (Sandoz Private Limited, India). Las instituciones participantes del Programa Nacional de Procuración de Órganos, reciben y dispensan uno u otro medicamento según el resultado de la licitación. Este programa se encuentra bajo la órbita de la autoridad regulatoria sanitaria de Argentina (ANMAT, Administración Nacional de Medi-

camentos, Alimentos y Tecnología Médica, www.anmat.gov.ar) la cual requiere que las compañías farmacéuticas que solicitan el registro de ciertos productos incluyendo los que contienen fármacos inmunosupresores, demuestren su calidad tanto *in vitro* (perfiles de disolución), como *in vivo* (estudios de bioequivalencia). Los productos farmacéuticos del presente estudio son equivalentes farmacéuticos y bioequivalentes. Incluso, el medicamento genérico que recibieron nuestros pacientes mostró una farmacocinética similar al medicamento innovador, en cuanto a la comparación del área bajo la curva concentración *versus* tiempo, C_{max} y C₀, demostrada en estudios previos en pacientes adultos trasplantados renales¹⁶. Por ello, era esperable observar una similitud en la exposición sistémica al tacrolimus entre medicamentos evaluados en el presente estudio.

El análisis de los resultados obtenidos en este reporte demuestra que la falta de cambio de dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los márgenes terapéuticos de tacrolimus, se correspondió con la similitud en sus C₀ corregidos por la dosis previa y posterior al intercambio entre marcas comerciales. Incluso 8 de los 10 pacientes analizados mostraron un cociente entre las concentraciones normalizadas por la dosis de tacrolimus innovador y genérico dentro del rango [0,75-1,25] correspondiente con la variabilidad intra-individual esperada en la farmacocinética reportada para tacrolimus²⁸. Si bien es deseable que los cocientes entre dichas concentraciones normalizadas para el medicamento innovador y genérico sean cercanos al valor unitario, la variabilidad intra-individual en la farmacocinética del fármaco repercute en dicho cociente. Esta variabilidad debe tenerse en cuenta para no asignar erróneamente cambios en la exposición sistémica a una marca comercial

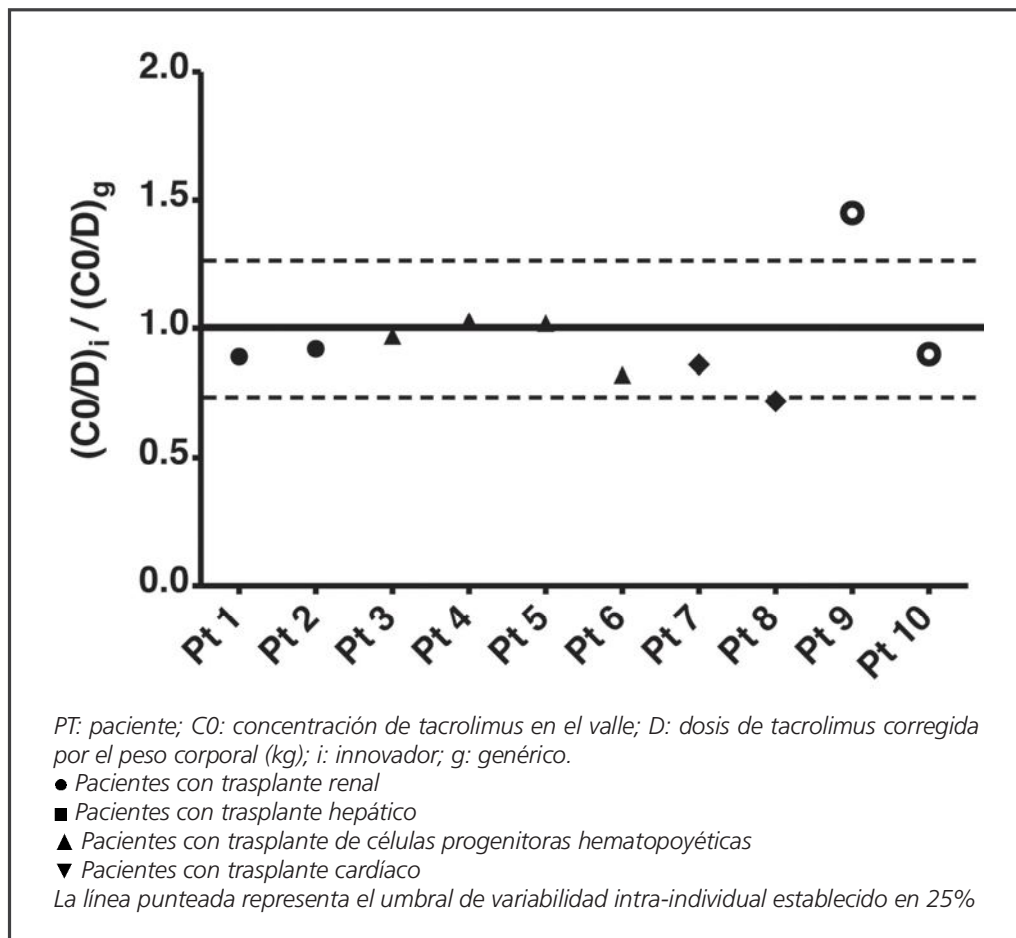


Figura 2. Concentraciones sanguíneas valle normalizadas por la dosis: Relación entre las medianas de la formulación innovadora y la genérica en pacientes trasplantados pediátricos.

cuando el fármaco *per se* varía en la exposición sistémica en un mismo paciente evaluado a repetición. Por ello, asumimos una variabilidad en los cocientes de las concentraciones normalizadas de hasta 25% como un valor esperable y aceptable según reportes previos^{18,28}. Cabe señalar que un paciente mostró una variación mayor al 25% (#9) en dicho cociente, habiendo desarrollado un episodio de hemoptisis que se prolongó durante el intercambio al medicamento genérico. Así, la existencia de un cambio hemodinámico en éste paciente secundario al evento clínico puede haber influido en la variabilidad farmacocinética del tacrolimus.

Nuestros resultados son similares a los reportados en el único estudio realizado en pacientes pediátricos, específicamente sujetos a trasplante cardíaco⁸. En éste último estudio se evaluó retrospectivamente las concentraciones C0 de tacrolimus previo y posterior al intercambio de marcas comerciales. Se incluyeron en el análisis 12 pacientes que fueron convertidos de la marca innovadora a la genérica y 31 pacientes que sólo recibieron tacrolimus de la marca innovadora como grupo control. En la primera cohorte, los autores reportaron una disminución del 14% en el C0 (equivalente a 1,15 ng/ml) al intercambiar por el medicamento genérico sin modificar la dosis de tacrolimus⁸. La implicancia clínica de una modificación del C0 en un 14% probablemente sea baja.

Incluso, los autores reportaron que luego de un año de realizado el intercambio de marcas, 24% de los pacientes sujetos a intercambio y 18% de los pacientes del grupo control, mostraron eventos de rechazo siendo ambos porcentajes similares. Tanto los parámetros de seguridad y eficacia como la exposición sistémica a tacrolimus en la situación de intercambio entre marcas comerciales, debe ser estudiada en una cohorte de pacientes más numerosa. Por otro lado, a nuestro entender, es importante evaluar y presentar los resultados no sólo de la población sino, la modificación individual del C0 durante el intercambio de marcas la cual puede verse enmascarada por el análisis poblacional expresado como los valores medios. En nuestro estudio sólo un paciente (#9) mostró una diferencia mayor al 25% en el C0 normalizado por la dosis luego de intercambiar al genérico y esto refuerza el concepto de la necesidad de monitoreo terapéutico principalmente en situaciones que puedan derivar en exposición inadecuada de fármaco.

La experiencia reportada en pacientes adultos con trasplante de órgano sólido sujetos a intercambio de marcas comerciales de medicamentos conteniendo tacrolimus, es en ciertos aspectos, controvertida. En el estudio retrospectivo reportado por Spence et al., se detalló la experiencia obtenida de la evaluación retrospectiva de 234 pacientes adultos en terapia inmunosupre-

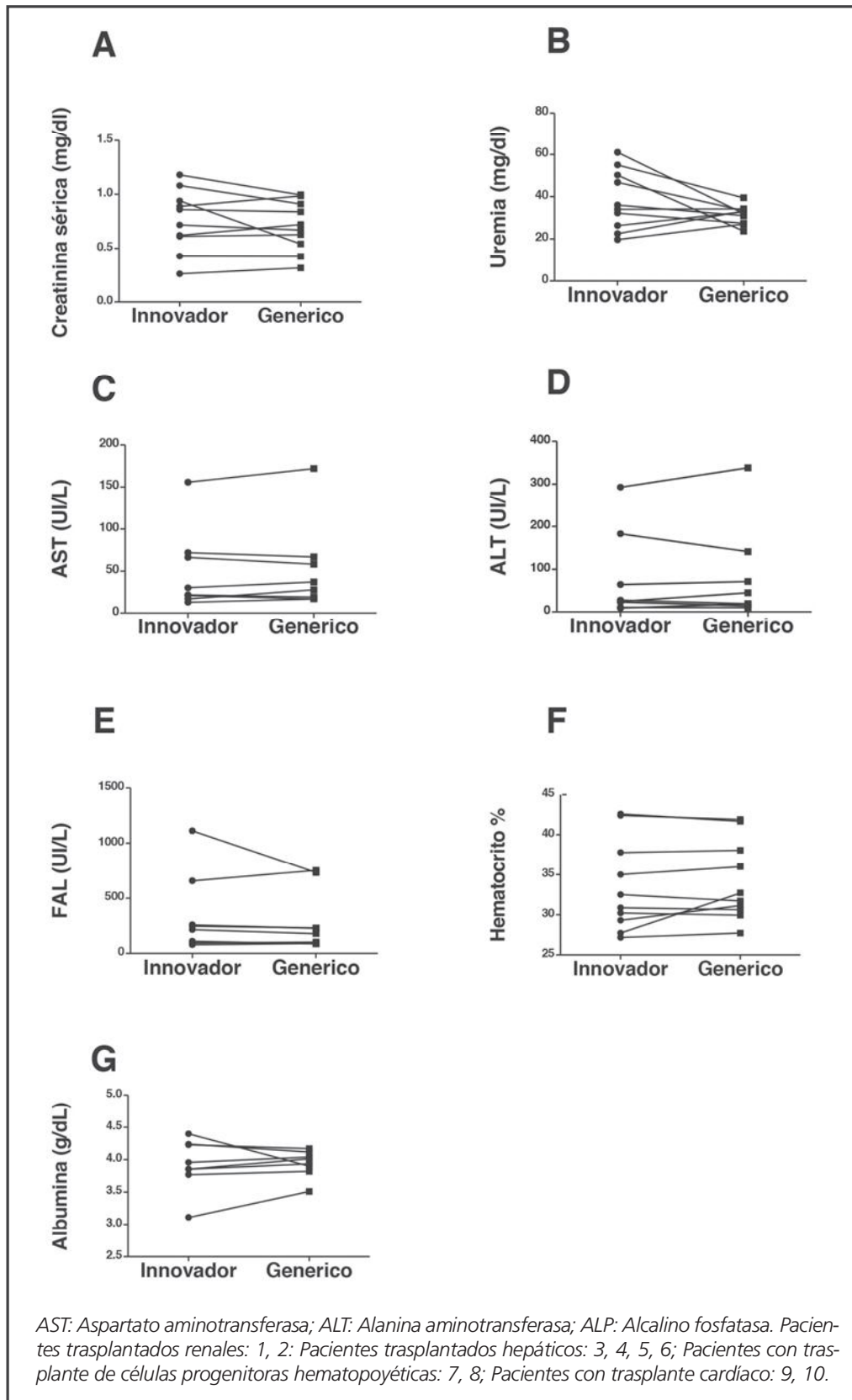


Figura 3. Evaluación de los parámetros de laboratorio individuales pre y post intercambio entre marcas comerciales de tacrolimus.

sora de mantenimiento con trasplante renal, hepático y cardíaco sujetos a intercambio entre marcas comerciales de medicamentos conteniendo tacrolimus¹². Los

autores reportaron la falta de diferencias significativas en los valores de C₀ de tacrolimus luego de realizar la interconversión del medicamento innovador a la mis-

ma marca de medicamento genérico que utilizamos en nuestro estudio¹². Es importante destacar que el 15% de los pacientes requirió ajuste de dosis y esto se logró realizando el monitoreo terapéutico del fármaco. En cuanto a la seguridad y eficacia del intercambio, no se registraron muertes o rechazos agudos por sustitución entre marcas comerciales. En línea con dichos hallazgos, McDewitt-Potter et al., reportaron su experiencia en 70 pacientes adultos con trasplante renal, hepático y multiorgánico sujetos a un estudio prospectivo de evaluación de modificación de dosis, exposición sistémica al fármaco y costos en la situación de interconversión entre marcas comerciales de tacrolimus¹¹. Los autores no evidenciaron cambios significativos en los CO de tacrolimus al intercambiar al genérico de la marca Sandoz así como tampoco en la dosis/día de tacrolimus¹¹. Sin embargo, en el 21% de los pacientes sujetos a intercambio se debió ajustar la dosis a los requerimientos individuales luego del intercambio de marcas mientras que sólo fue necesario dicho ajuste en el 7% de los pacientes asignados al grupo control (quienes sólo recibieron medicamento innovador) siendo estadísticamente significativa la diferencia en los porcentajes. Nuevamente, se pone en evidencia la importancia del monitoreo terapéutico del tacrolimus en el manejo del paciente trasplantado. Por el contrario, los estudios reportados por Momper et al. y Marfo et al., realizados en pacientes adultos trasplantados renales y/o hepáticos, mostraron en ambos casos una diferencia significativa en los valores de CO de tacrolimus al comparar los valores previo y posterior al intercambio de marcas^{13,17}. Específicamente, en el estudio reportado por Momper et al., los investigadores reportaron una disminución del 15,9% y 11,9% en el CO de tacrolimus corregida por la dosis en pacientes adultos con trasplante hepático y renal, respectivamente, al realizar el intercambio de marcas. Incluso, en un subgrupo de pacientes con trasplante hepático y renal que recibieron la misma dosis previamente y posterior al intercambio, mostraron una disminución media en el CO de tacrolimus de 1,98 ng/ml y 0,87 ng/ml, respectivamente. Sin embargo, éste cambio en la exposición sanguínea del fármaco inmunosupresor no mostró una relevancia clínica en cuanto a seguridad y eficacia al igual que lo descrito previamente en el caso de pacientes pediátricos. En correspondencia, el estudio retrospectivo realizado por Marfo et al. puso en evidencia una diferencia de 0,8 ng/ml en los niveles de CO de tacrolimus antes y después del intercambio a la formulación genérica, en comparación al 0,9 ng/ml en el grupo control¹⁷. Del mismo modo, a pesar de describirse dichas diferencias en el CO, no se detectó una diferencia perceptible en la eficacia y seguridad de tacrolimus genérico en comparación con el producto de marca innovadora. En conjunto, los reportes previos principalmente en adultos muestran diferentes tipos de conclusiones. Sin embargo todos los autores enfatizan la necesidad

de realizar monitoreo terapéutico del inmunosupresor en pacientes sujetos a interconversión entre marcas comerciales, para así abordar un esquema racional de sustitución entre marcas y asegurar la eficacia y seguridad individualmente.

En el presente trabajo evaluamos la función renal y hepática de los pacientes como parte de la evaluación de seguridad a través del seguimiento y evaluación de parámetros bioquímicos. Específicamente, los valores de las enzimas hepáticas como la creatinina sérica no sufrieron alteraciones post-conversión ($p>0,05$). Puntualmente, dos pacientes trasplantados hepáticos (pacientes #3 y #5, Figura 3) presentaron elevación sostenida y estable de ALP, GGT, AST Y ALT debido a una infección por CMV y drenaje de la vía biliar, respectivamente. Además, la albúmina plasmática y el hematocrito se midieron ya que influyen en la farmacocinética de tacrolimus. El tacrolimus se une ~99 % a las proteínas del plasma y los eritrocitos¹. Así, un valor bajo de albuminemia o del hematocrito representa una mayor fracción libre de tacrolimus disponible para ser distribuido, metabolizado y eliminado. Estos factores, que pueden influir en la farmacocinética de tacrolimus durante la conversión, podrían representar una variable confusora en la evaluación de la exposición a tacrolimus¹. No obstante, en nuestra población, los valores de hematocrito y albúmina no se modificaron por la conversión entre marcas ($p>0,05$). Cabe destacar que nuestros resultados son correspondientes con aquellos reportados previamente en pacientes pediátricos y adultos trasplantados cardíacos, renales, hepáticos y multiorgánico, en los cuales no se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros de laboratorio^{8,12,13,17}.

En base a registros propios publicados²², se evaluaron los eventos adversos más comunes y graves en la población pediátrica que recibió tacrolimus. Durante el período de seguimiento del presente estudio, no se observaron eventos adversos, pérdida del injerto, episodios de rechazo agudo o muertes. Por ello, consideramos que el intercambio entre marcas comerciales de tacrolimus resultó seguro para los pacientes evaluados a pesar de que enfatizamos que los resultados obtenidos deben ser validados en una cohorte externa con mayor número de pacientes.

El sistema de salud argentino incluye al sector privado y al público. Aproximadamente el 20% de los pacientes con trasplante de órgano sólido recibe fármacos inmunosupresores de su seguro privado en tanto que el 80% está cubierto por el gobierno nacional (INCUCAI, Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante). Por lo tanto, el producto inmunosupresor que la mayoría de los pacientes argentinos recibe depende de la licitación ganadora establecida por el gobierno en llamados públicos. Ante esta situación de intercambio de marcas según la que sea adjudicada en la licitación, se pueden tomar distintas acciones para garantizar la in-

terconversión segura. En este sentido, las recomendaciones internacionales proponen realizar una estrecha monitorización terapéutica de inmunosupresores cuando se cambia de producto farmacéutico^{4,9}. Para tal efecto, los valores C₀ de tacrolimus, como un subrogante de la exposición sistémica, deben ser estrechamente monitorizados inmediatamente pre y post-intercambio. Los parámetros de laboratorio deben ser monitoreados como marcadores de seguridad^{4,9}. Ante la aparentemente inevitable sustitución de marcas en nuestro país, nuestro grupo decidió realizar una interconversión segura y eficaz siguiendo recomendaciones internacionales, lo cual se presenta en este reporte.

Nuestro estudio padece de ciertas limitaciones. El análisis exploratorio fue basado en un diseño retrospectivo y descriptivo. Además, este análisis se realizó sobre una muestra de tamaño pequeño. En contraposición con poblaciones reportadas con trasplantes de un solo tipo, nuestro estudio incluye trasplantes pediátricos de hígado, corazón, riñón y de CPH. Cada paciente fue su propio control y mostramos que el monitoreo terapéutico es una herramienta útil y necesaria. En segundo lugar, este estudio utiliza los valores de C₀ para evaluar la exposición a tacrolimus aunque el mejor parámetro de exposición es el área bajo la curva de concentración sanguínea vs. tiempo²⁹. Igualmente cabe señalar que existe una correlación lineal entre el área bajo la curva y la concentración C₀ de tacrolimus, incluso reportada para el genérico utilizado en nuestro estudio³⁰. Finalmente, el tiempo de seguimiento de los pacientes convertidos a la formulación genérica fue escaso. Por lo tanto, más estudios en grupos más numerosos y con un seguimiento a largo plazo podrían describir datos adicionales de eventos adversos y rechazo agudo, lo que puede tardar meses en manifestarse clínicamente en el marco de inmunosupresión sub-terapéutica.

En resumen, en el presente estudio se realizó un seguimiento terapéutico de tacrolimus según recomendaciones internacionales en una población pediátrica sujeta a conversión entre tacrolimus innovador y genérico comercializado en Argentina. Concluimos que la sustitución entre marcas de tacrolimus fue segura y no interfiere con la eficacia del tratamiento inmunosupresor en nuestra población durante el período de seguimiento, ni se observaron diferencias en la dosis, exposición y resultados clínicos. Destacamos el rol del monitoreo terapéutico en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a sustitución de marcas comerciales de inmunosupresor para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores presenta un interés financiero ni de propiedad con los productos mencionados en este estudio.

Referencias

1. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43(10):623-53.
2. Larkins N, Matsell DG. Tacrolimus therapeutic drug monitoring and pediatric renal transplant graft outcomes. *Pediatric transplantation*. 2014 Dec;18(8):803-9.
3. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1157-67.
4. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJ, Dipchand AI, Heywood NM, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation*. 2012 Apr 15;93(7):657-65.
5. 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.
6. Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. *Rev Panam Salud Pública*. 2008;23(1):59-67.
7. Sudhindran S, Aboobacker S, Menon RN, Unnikrishnan G, Sudheer OV, Dhar P. Cost and efficacy of immunosuppression using generic products following living donor liver transplantation in India. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31(1):20-3.
8. 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 Dec;19(8):911-7. PubMed PMID: 26497983.
9. van Gelder T, Substitution EACoG. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*. 2011 Dec;24(12):1135-41.
10. van Gelder T. What Is the Future of Generics in Transplantation? *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2269-73. PubMed PMID: 26050017.
11. McDevitt-Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation*. 2011;92(6):653-7.
12. Spence MM, Nguyen LM, Hui RL, Chan J. Evaluation of clinical and safety outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in transplant recipients enrolled in an integrated health care system. *Pharmacotherapy*. 2012;32(11):981-7.
13. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from Prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant*. 2011;11(9):1861-7.
14. Madian AG, Panigrahi A, Perera MA, Pinto N. Case report: Inability to achieve a therapeutic dose of tacrolimus in a pediatric allogeneic stem cell transplant patient after generic substitution. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:69.
15. 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 Dec;14(8):1007-11.
16. 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 Oct;12(10):2825-31.
17. 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. *P T*. 2013 Aug;38(8):484-8. PubMed PMID: 24222980. Pubmed Central PMCID: 3814440.

18. Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(7):419-62. PubMed PMID: 19691367. Pubmed Central PMCID: 3678153.
19. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet.* 2003 Dec 20;362(9401):2068-70. PubMed PMID: 14697809.
20. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit.* 2009 Apr;31(2):139-52. PubMed PMID: 19177031.
21. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Aug;29(8):914-56. PubMed PMID: 20643330.
22. Riva N, Caceres Guido P, Rousseau M, Dip M, Monteverde M, Imventarza O, et al. Pharmacovigilance of calcineurin inhibitor in pediatric kidney and liver transplantation. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farm Hosp* 2013 Nov-Dec;37(6):441-9. PubMed PMID: 24256007.
23. Kim IW, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, et al. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;111(4):217-23.
24. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, Cotera GE, Soberanis CP, Ortiz ML. *Manual de prescripción pediátrica y neonatal*: Interstemas; 2012.
25. Micromedex-Solutions. Tacrolimus 2016 [cited 2016]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
26. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010 Feb;57(1):273-95. PubMed PMID: 20307721. Pubmed Central PMCID: 3227683.
27. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Nov;24(11):1710-20. PubMed PMID: 16297770.
28. Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients--importance of trough level as a practical indicator. *Int J Urol.* 1995 Jul;2(3):151-5. PubMed PMID: 8536129.
29. Marquet P. Counterpoint: Is pharmacokinetic or pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy necessary? *Clin Chem.* 2010 May;56(5):736-9. PubMed PMID: 20224048.
30. Connor A, Prowse A, MacPhee I, Rowe PA. Generic tacrolimus in renal transplantation: trough blood concentration as a surrogate for drug exposure. *Transplantation.* 2012 Jun 27;93(12):e45-6. PubMed PMID: 23318306.