



29º CONGRESO

SETH A Coruña

15-17 noviembre 2023

Palexco



FUNDACIÓN
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE HEPÁTICO



50
ANOS
HOSPITAL
PÚBLICO
A CORUÑA



Equivalencia en los niveles de Tacrolimus de liberación prolongada tras cambio de original (Advagraf®) a genérico (Conferoport® EFG) en condiciones de trasplante hepático estable. Experiencia de un centro.

Claudia Álvarez Varela, **Sandra Pérez de la Iglesia**, Miguel Ramírez Verdyguer, José Luis Lledó, Agustín Albillos, Miguel García González.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción

Dentro de la comunidad de profesionales dedicados al trasplante de órganos sólidos existe la preocupación sobre la **sustitución de inmunosupresores (IS) originales por genéricos**.



Los IS se caracterizan por



- **Estrecho margen terapéutico**
- Alta **variabilidad farmacocinética** intra e intersujeto
- **Biodisponibilidad** dependiente de la formulación
- Graves **consecuencias clínicas** en situaciones de **sobredosis o dosificación insuficiente**
- Control de dosificación por **monitorización de niveles en sangre**

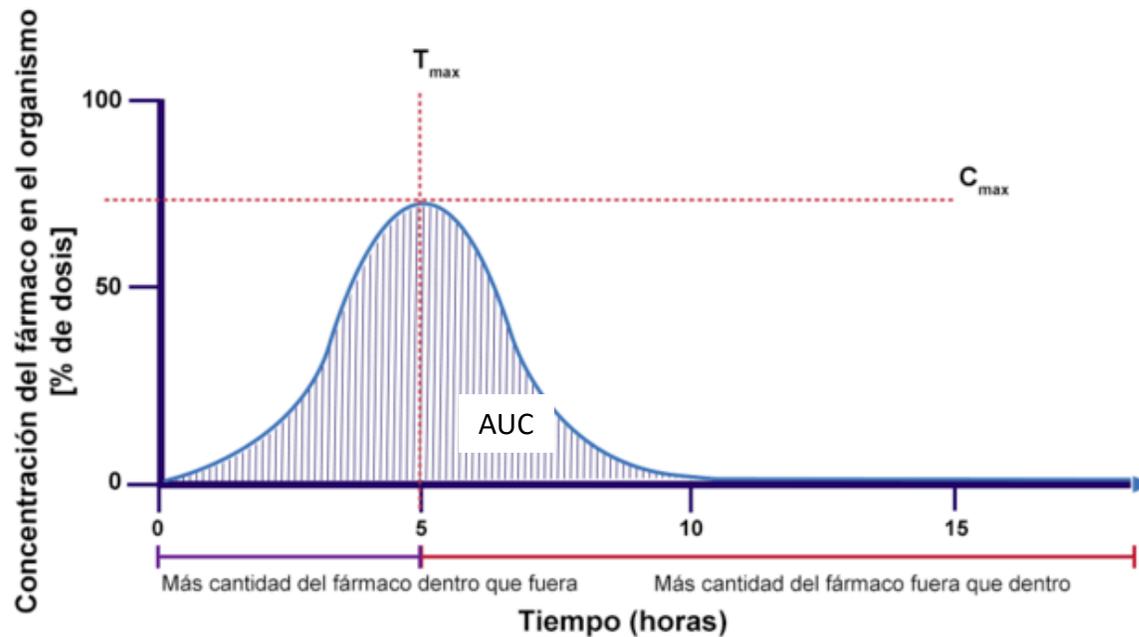
Introducción

Un medicamento **genérico** debe contener respecto al de referencia:

- Mismo principio activo
- Misma dosis
- Misma forma farmacéutica

Estudios de **bioequivalencia**: Demostrar igualdad en niveles plasmáticos

Biodisponibilidad oral



Para mostrar bioequivalencia con **Tacrolimus (NTI)** en (voluntarios sanos)

C_{max}: 80.00 a 125.00%

AUC: 90.00 a 111.11%

Recomendaciones sobre el uso de genéricos en el trasplante. SETH. 2021

Introducción



Se dispone de tres formulaciones de Tacrolimus



LI-Tac: liberación inmediata
dos tomas al día

LP-Tac: liberación prolongada
Una toma al día mediante una tecnología estándar de liberación prolongada

LCPT: liberación controlada
una toma al día con la tecnología MeltDose



Inmunosupresor de referencia		Existe genérico	Genéricos disponibles en España*	Considerado no sustituible (AEMPS)	
Forma farmacéutica	Nombre comercial				
Inhibidores de la calcineurina					
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		

Recomendaciones sobre el uso de genéricos en el trasplante. SETH. 2021

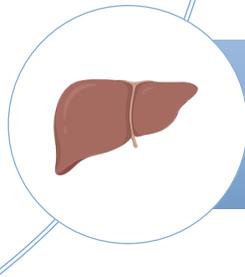
Objetivo



Comparar si existen diferencias significativas entre los niveles plasmáticos de Tacrolimus entre dos presentaciones de liberación prolongada: Advagraf® y Conferoport® (EFG)



En condiciones de vida real



En trasplantados hepáticos estables

Material y métodos

Análisis **retrospectivo** de cohorte prospectiva de 56 pacientes trasplantados **hepáticos** estables



Análisis estadístico t de student para datos apareados

Cambio electivo



Diferencia entre la media de los niveles de Tacrolimus antes y después del cambio (diferencia significativa $p < 0.05$)

Resultados



10 no se consideraron por modificación de la dosis al cambiar de fármaco.

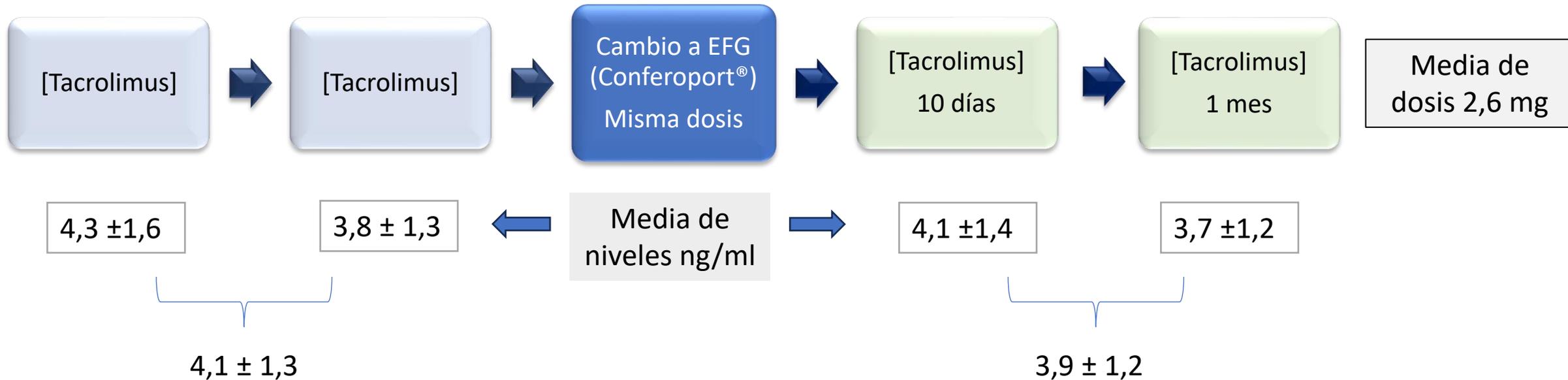


Incluidos finales 46



Características	n= 46	
Sexo	Hombres 29 (63%) Mujeres 17 (37%)	
Edad media (años)	60 (\pm 13)	
Retrasplantados	No (97,8%)	Si 1 (2,2%)
Motivo de trasplante	VHC 22 (48%) OH 9 (19,5%) MASLD 3 (6,5%) VHB 2 (4%) Otros 10 (22%)	
CHC	No 18 (39%)	Si 28 (61%)
Tiempo en meses desde el THO (media)	80 (\pm 76)	
Uso de 2º IS	Si (71,7%) Everolimus 15 (32,6%) , MMF 12 (26%) Glucocorticoide 4 (8,7%), Azatioprina 2 (4,3%)	
Efectos adversos	*(2 Cefalea, 1 Candidiasis bucofaríngea)	
Necesidad de volver al original	Si 3 (6.5%)	

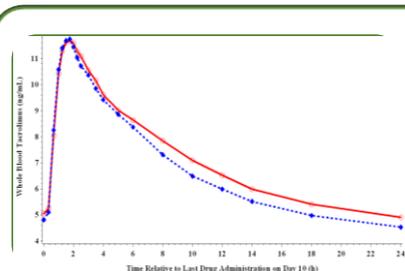
Resultados



No diferencias significativas entre los niveles de Tacrolimus previos y posteriores

Niveles Advagraf® y Conferoport®	Media	IC 95%	p
	$0,14 \pm 1,05$	$(-0,17 - 0,45)$	0,369

Conclusiones



No existen diferencias significativas entre los niveles medios de Tacrolimus entre su forma original y genérica.



Se **requieren estudios** de mayor tamaño muestral y calidad en trasplantados hepáticos, donde se estudie la tasa de rechazo.



Los fármacos IS tienen un **estrecho margen terapéutico** teniendo consecuencias importantes tanto la sobre como la infradosificación.