

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE DEMANDEUR/TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	gélule	utilisation orale
Belgique		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	gélule	utilisation orale
Belgique		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	gélule	utilisation orale
Allemagne		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	gélule	utilisation orale
Allemagne		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	gélule	utilisation orale
Allemagne		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	gélule	utilisation orale
Italie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	gélule	utilisation orale
Italie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	gélule	utilisation orale
Italie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	gélule	utilisation orale
Pays Bas	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsule molle	utilisation orale
Pays Bas	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsule molle	utilisation orale
Pays Bas	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsule molle	utilisation orale
Espagne		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	gélule	utilisation orale
Espagne		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	gélule	utilisation orale

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	gélule	utilisation orale
Suède		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	gélule	utilisation orale
Suède		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	gélule	utilisation orale
Suède		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	gélule	utilisation orale
Royaume-Uni		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	gélule	utilisation orale
Royaume-Uni		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	gélule	utilisation orale
Royaume-Uni		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	gélule	utilisation orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE REFUS

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE CICLOSPORIN IDL

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine et, en tant que tel, un médicament immunosuppresseur. La ciclosporine est indiquée en cas de transplantation (notamment pour la prévention ou le traitement du rejet de greffes d'organes solides, de transplantation de moelle osseuse, de la réaction du greffon contre l'hôte) et de maladies auto-immunes (comme le syndrome néphrotique, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, la dermatite atopique).

Le médicament de référence autorisé en Allemagne est: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Les résultats clés du dossier fourni à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont indiqués ci-dessous.

Variable	À jeun Estimation ponctuelle (%) produit test /de référence (IC à 90%)	Non à jeun Estimation ponctuelle (%) produit test /de référence (IC à 90%)
AUC _(0-inf) (ng.h.ml)	95,1 (92,2; 97,9)	109,6 (103,2; 116,3)
C _{max} (ng/ml)	88,2 (84,1; 92,4)	122,5 (108,9; 137,8)

Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle (NL/H/1402/001-003/MR), une préoccupation concernant un risque potentiel sérieux pour la santé publique a été soulevée sur les motifs suivants: la bioéquivalence n'a pas été suffisamment démontrée.

Le CHMP a adressé une liste de questions au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et au groupe d'experts en matière de pharmacocinétique du groupe de travail sur l'efficacité à des fins de consultation sur les points suivants:

1) Le premier point soulevé par le CHMP était le suivant: convient-il d'appliquer une plage d'acceptation normale (80 à 125%) ou étroite (90-111%) pour évaluer la bioéquivalence à jeun, compte-tenu du fait que la ciclosporine doit être considérée comme un « médicament très variable », dont la plage thérapeutique est étroite.

Le TAMM a répondu que la ciclosporine, en dépit du fait qu'il s'agisse d'un médicament très variable, n'est pas considérée comme un médicament à index thérapeutique étroit (ITE), aucune preuve clinique ne soutenant une telle classification.

La classification de la ciclosporine en tant que médicament à ITE aurait pu être fondée sur les événements indésirables associés à son utilisation ou à l'utilisation concomitante d'autres médicaments.

Le nombre d'événements indésirables pourrait être associé à la variation considérable de la concentration plasmatique du produit de référence qui est observée s'il est pris sans tenir compte de la prise d'aliments et à l'absence d'instructions concernant la prise d'aliments, ce qui peut aboutir à des oscillations majeures des concentrations sanguines. Il a en effet été montré que la prise d'aliments a un effet très négatif sur l'absorption [pouvant atteindre une réduction d'environ 30% de la C_{max} et une réduction de 15% de l'aire sous la courbe (AUC)] du produit de référence. L'effet des aliments sur la concentration plasmatique, la variation considérable de la concentration sanguine et les événements indésirables résultants pourraient constituer d'autres raisons pour désigner le produit de référence en tant que médicament à ITE.

Le TAMM est d'avis que, même si la ciclosporine était considérée comme étant un médicament à ITE, la plage d'acceptation normale, de 80 à 125%, devrait être utilisée.

Le CHMP a souscrit à l'avis du groupe d'experts en matière de pharmacocinétique du groupe de travail sur l'efficacité selon lequel, si la ciclosporine est considérée comme un médicament à index thérapeutique étroit, il convient d'appliquer une plage d'acceptation plus étroite (90-111%) en ce qui concerne l'AUC.

Le CHMP a reconnu que le calcul d'un index thérapeutique (IT) n'a pas été décrit pour la ciclosporine mais n'est pas d'accord avec le TAMM lorsque celui-ci affirme qu'il est basé sur le profil d'événements indésirables.

Comme la ciclosporine est administrée à des doses élevées et pendant de longues périodes dans le cadre clinique de la transplantation, le CHMP se réfère à cette indication pour justifier que la ciclosporine est un médicament à ITE. Cette justification est basée sur des jugements cliniques, du point de vue de l'efficacité comme de la sécurité, comme suit:

- En ce qui concerne l'efficacité, comme le fait de ne pas atteindre le niveau thérapeutique pourrait avoir des conséquences désastreuses, le RCP mentionne clairement qu'il est essentiel de surveiller les taux plasmatiques pendant le traitement par la ciclosporine et au moment où le patient passe à une autre formulation.

-Le profil de sécurité de la ciclosporine est également critique. Une surveillance thérapeutique des fonctions rénales et hépatiques ainsi que de la tension artérielle est essentielle puisqu'il est signalé que les événements indésirables sont très fréquents et peuvent être désastreux sur le plan clinique dans la population des patients transplantés.

2) La deuxième question posée par le CHMP était la suivante: les mêmes plages d'acceptation (normale ou plus étroite) doivent-elles être appliquées à l'AUC comme à la C_{max}.

Le TAMM a répondu qu'il ne semble pas y avoir de raison convaincante pour laquelle la plage (80-125%) devrait être différente pour la C_{max} et l'AUC. Des différences de C_{max} étaient considérées comme moins importantes puisque le niveau du pic n'est maintenu que pendant une courte période, alors que l'AUC représente l'exposition totale au médicament, mais il estimait que la plage classique devait être utilisée.

Le CHMP considérait que, la ciclosporine étant un médicament à ITE, une réduction de l'intervalle de confiance (IC) à une plage de 90 à 111%, réduirait le risque de sur- ou sous-exposition. Pour les demandes génériques, l'évaluation ne porte que sur la donnée de bioéquivalence et, par conséquent, l'approbation doit être fondée sur la certitude que ce risque est réduit au maximum grâce à un intervalle de confiance plus étroit. Cette plage étroite devrait s'appliquer à l'AUC comme à la C_{max} puisque des valeurs en dehors de cette plage pour l'un de ces deux paramètres peuvent avoir des conséquences indésirables sur le plan de l'efficacité et/ou de la sécurité.

Dans l'étude de bioéquivalence 'à jeun' présentée, l'intervalle de confiance à 90% pour la C_{max} ne satisfait pas au critère d'acceptation plus étroit de 90 à 111%.

3) Le troisième point soulevé par le CHMP était le suivant: la même série de conditions doit-elle être appliquée à l'évaluation de la bioéquivalence après un repas riche en matières grasses. Le TAMM était d'avis que les mêmes exigences doivent, d'une manière générale, s'appliquer dans le cas des études menées après un repas riche en matières grasses. Pour Ciclosporin IDL, l'argument avancé était que, comme les différences observées entre le produit test et le produit de référence dans des conditions non à jeun n'étaient pas dues au produit test mais à l'effet très important des aliments sur le taux plasmatique du produit de référence, aucune inquiétude en termes de sécurité ne se posait et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% pour la comparaison des C_{max} (137%) était acceptable (voir point 4 ci-dessous).

La recommandation du groupe d'experts en matière de pharmacocinétique du groupe de travail sur l'efficacité était que, comme la ciclosporine peut être administrée avec ou sans aliments, les conditions concernant la bioéquivalence doivent être les mêmes à jeun et non à jeun. Le CHMP a conclu que les données de bioéquivalence observées n'étaient pas appropriées pour établir l'efficacité et la sécurité. En particulier, pour la comparaison des C_{max}, la limite supérieure de l'intervalle de confiance était même en dehors de la gamme d'acceptation normale.

4) La quatrième question soulevée par le CHMP concernait l'effet des aliments sur la ciclosporine. Le RCP de Sandimmun Optoral prévoit une administration ne tenant pas compte de la prise des repas, ce qui indique que l'effet connu des aliments sur la ciclosporine (une réduction d'approximativement 26% de la Cmax et une réduction de 15% de l'AUC) n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique. Dès lors, la question est de savoir si un effet réduit des aliments sur les pharmacocinétiques de la ciclosporine générique pourrait être considéré comme acceptable pour une «demande générique», même dans le cas où cela aboutit à un manque de conformité aux critères d'acceptation définis au préalable (comme de 80 à 125%) pour conclure à une bioéquivalence dans des conditions d'administration non à jeun (dans ce cas avec un IC à 90% pour une Cmax de 1,09 à 1,37).

Le TAMM a répondu que l'effet réduit des aliments sur les pharmacocinétiques de la ciclosporine générique par comparaison à la formulation innovatrice pourrait être considéré comme un avantage par rapport au produit de référence et un argument irréfutable pour son approbation. De plus, dans le guide destiné au patient transplanté du programme de greffe de pancréas et de chirurgie cardiothoracique de l'université de Californie du sud (*Transplant Patient Guide, University of Southern California-Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program*), il est recommandé de prendre la ciclosporine avant les repas pour une meilleure absorption par l'estomac. Dans la pratique clinique de routine, on procède à une surveillance thérapeutique du médicament afin de contrôler et de surveiller la sécurité.

Le groupe d'experts en matière de pharmacocinétique du groupe de travail sur l'efficacité, consulté par le CHMP, a compris que, dans la pratique clinique, il est souvent recommandé de prendre la ciclosporine d'une manière normalisée par rapport à la prise d'aliments. Il a donc recommandé que la bioéquivalence d'un médicament générique contenant de la ciclosporine avec le produit d'origine soit démontrée à jeun et non à jeun.

Le CHMP a reconnu que l'effet des aliments observé avec Ciclosporin IDL est plus faible que l'effet sur le médicament innovateur et pourrait présenter un avantage pour un produit qui peut être administré avec ou sans aliments. Toutefois, en l'absence d'autres données, il n'est pas possible de confirmer la bioéquivalence du médicament test dans des conditions d'administration non à jeun et, dès lors, qu'il aura le même profil d'efficacité et de sécurité que le produit innovateur.

La procédure incluait une explication orale, au cours de laquelle le TAMM a fait part de son avis sur les points suivants:

- la classification, basée sur des preuves cliniques, de la ciclosporine en tant que médicament à ITE était toujours manquante, difficile à calculer, et n'était fondée que sur des effets indésirables pour lesquels une explication a déjà été donnée,
- l'IC à 90% concerne les effets pour la population, alors que, dans la pratique clinique, la variabilité notable entre les individus est décisive pour les taux variables de ciclosporine dans le sang et c'est pour cette raison que ceux-ci sont surveillés au moyen de fréquents dosages de la concentration plasmatique même avec la marque principale et ces mesures qui sont effectuées en routine permettront de corriger immédiatement une déviation de 10% ou 20 %.

De nouveaux résultats suggèrent en fait qu'une surveillance thérapeutique appropriée pourrait réduire radicalement la survenue d'un rejet aigu chez des receveurs de-novo et améliorer le rejet chronique et les effets indésirables en traitement d'entretien chez les patients transplantés, puisque, pour la ciclosporine, la variabilité chez un patient ou d'un patient à l'autre pose actuellement davantage de problèmes que l'index thérapeutique.

Le CHMP trouvait, après l'explication orale, que les résultats et la justification présentés ne permettaient pas de confirmer la bioéquivalence entre les produits test et d'origine.

Le CHMP a maintenu sa conclusion selon laquelle la bioéquivalence de Ciclosporin IDL et du médicament d'origine n'a pas été suffisamment démontrée, ni à jeun, ni dans des conditions d'administration non à jeun.

NOUVEL EXAMEN DE L'AVIS DU CHMP ADOPTÉ LE 23 AVRIL 2009

Résumé des motifs du nouvel examen

Le TAMM a décidé de former un recours et de solliciter un nouvel examen de l'avis du CHMP pour les motifs suivants:

Le TAMM était d'avis que, d'après les résultats obtenus lors des études de bioéquivalence, le médicament test contenant de la ciclosporine se trouvait dans la plage de 90% à 111% pour l'AUC et de moins de 111% de la référence pour la C_{max} dans l'étude menée à jeun qui reflète les paramètres pharmacocinétiques sans aucune interaction. L'autre étude, menée dans des conditions non à jeun, montrait que Ciclosporin IDL était moins affecté par les aliments que Novartis Neoral, le produit de référence. Le TAMM a indiqué que cette question doit être traitée par les autorités de réglementation et doit être prise en compte lors de l'évaluation de la formulation du produit test IDL, du fait que cela pourrait jouer un rôle évident dans les questions de sécurité, sachant que l'efficacité était préservée dans tous les cas comme le montraient les résultats concernant l'AUC.

Le TAMM a divisé son argumentation en deux parties: la bioéquivalence et le changement de traitement sans risque et les propriétés pharmaceutiques des microémulsions de Sandimmune Optoral et de Ciclosporin IDL

Bioéquivalence et changement de traitement sans risque

Le TAMM a cité une publication de *The National Kidney Foundation* de 1999 soulevant des problèmes de non équivalence des immunosuppresseurs utilisés dans la transplantation d'organes et introduisant le terme de «médicament à dose critique». Les auteurs considéraient que la ciclosporine comme le tacrolimus étaient des médicaments à dose critique.

Le TAMM a constaté que les RCP de Sandimmune et de Neoral précisent que ces médicaments ne sont pas bioéquivalents, mais que le passage de l'un de ces médicaments à l'autre est possible sous une surveillance thérapeutique appropriée, ce qui indique qu'il s'agit d'une pratique courante bien établie de dosage de la ciclosporine reposant sur la concentration sanguine.

Le CHMP considérait qu'une argumentation similaire (utilisant la surveillance thérapeutique du médicament) ne doit pas être utilisée pour excuser un manque quelconque de bioéquivalence pour un produit générique quel qu'il soit. Un produit générique doit pouvoir être utilisé de manière interchangeable avec le produit d'origine sans effectuer aucune mesure supplémentaire. Dans le cas présent, la question n'est pas un problème d'interchangeabilité entre Sandimmune et la formulation optimisée de Neoral, mais un manque de preuve de la bioéquivalence puisqu'il s'agit d'une procédure générique.

Bioéquivalence à jeun

Dans le cas de Ciclosporin IDL, le TAMM a argumenté que la bioéquivalence a été démontrée à jeun dans l'IC (80 à 125%). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% pour la C_{max}, qui doit être envisagée pour les questions de sécurité est inférieure à la limite acceptée (111%) pour les médicaments à ITE. Le TAMM a fait valoir que ces résultats montraient l'équivalence de l'efficacité sans problèmes de sécurité dans des conditions d'administration à jeun.

Le CHMP n'a pas reconnu l'absence d'inquiétude concernant la sécurité dans des conditions d'administration à jeun et n'a pas approuvé l'utilisation d'IC asymétriques. Le CHMP a conclu que la bioéquivalence n'a pas été démontrée dans des conditions d'administration à jeun. De plus, le TAMM n'a fourni aucune donnée montrant que des valeurs de C_{max} se situant en dehors des critères de bioéquivalence ne modifiaient pas les performances d'efficacité/sécurité du produit par comparaison au produit de référence.

Bioéquivalence non à jeun

Le TAMM a également expliqué que la bioéquivalence dans des conditions d'administration non à jeun n'a pas été démontrée puisque la pharmacocinétique de la formulation de Ciclosporin IDL est considérablement moins affectée par les aliments que celle du produit de référence.

Le CHMP a accepté en principe qu'une sensibilité réduite de l'absorption de la ciclosporine à la prise d'aliments pourrait être considérée comme un avantage; cependant, un produit générique doit être

bioéquivalent et doit pouvoir être utilisé de manière interchangeable avec un produit d'origine sur la base de sa bioéquivalence, ce qui n'a pas été démontré.

Le CHMP a également considéré que les données soumises par le TAMM concernant des simulations de pharmacocinétique des concentrations de ciclosporine pour le produit de référence et le produit test répétaient le dosage à jeun et non à jeun. Les données montraient que la variabilité avec chaque formulation entre une administration non à jeun versus à jeun est beaucoup plus faible pour le produit test que pour le produit de référence, bien que l'AUC (aire sous la courbe) ne soit pas très différente.

Le TAMM a indiqué que dans le cas particulier de la ciclosporine, et du fait de la variabilité d'un sujet à l'autre, la surveillance des concentrations plasmatiques est le critère le plus important pour éviter tout problème de santé publique.

Le CHMP a constaté que le TAMM a souligné la nécessité d'une surveillance thérapeutique de routine et que la ciclosporine soit prescrite par des médecins expérimentés, mais ces arguments ne peuvent contrebalancer aucun manque de bioéquivalence pour un composé quelconque proposé en tant que générique du produit de référence.

Propriétés pharmaceutiques des microémulsions de Sandimmune Optoral et de Ciclosporin IDL

Le TAMM a résumé les études précédentes montrant que la taille des gouttelettes de l'émulsion et la prise d'aliments concomitante ont un effet sur l'absorption de ciclosporine à partir de l'intestin grêle après administration par voie orale, ce qui pourrait avoir une influence sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments. Le TAMM a comparé Neoral et 3 lots de Ciclosporin IDL. Les résultats obtenus montrent que la taille des gouttelettes de l'émulsion des produits test et de référence est comparable et que la légère différence de taille des particules pourrait expliquer le plus faible impact des aliments sur l'absorption intestinale. La taille légèrement inférieure des particules de Ciclosporin IDL pourrait être considérée comme un avantage pour l'absorption en ce qui concerne la prise d'aliments.

Le CHMP considérait que la taille des particules n'est pas un argument pertinent pour accepter une plage de bioéquivalence plus large pour la ciclosporine. Bien que celle-ci puisse expliquer l'effet réduit des aliments sur le produit, elle n'apporte aucune explication supplémentaire concernant l'approbation éventuelle de Ciclosporin IDL en tant que bioéquivalent générique d'un produit de référence.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

La ciclosporine est considérée comme un médicament à index thérapeutique étroit, et le TAMM reconnaît que cela constitue un des motifs de réexamen.

Les données soumises montraient que l'IC à 90% pour la C_{max} tombait en dehors de la plage d'acceptation normale (80 à 125%) dans des conditions d'administration non à jeun et en dehors de la plage d'acceptation étroite (90 à 111%) dans des conditions d'administration à jeun et que la valeur respective pour l'AUC dépassait la plage d'acceptation étroite dans des conditions d'administration **non à jeun.**

Le CHMP a conclu que la bioéquivalence n'a pas été suffisamment démontrée, le rapport bénéfice/risque est considéré comme négatif et que, dès lors, l'approbation de Ciclosporin IDL ne peut pas être recommandée.

Le CHMP maintient donc son avis et le rapport d'évaluation daté du 23 avril 2009 selon lequel la bioéquivalence avec le produit d'origine n'a pas été démontrée et le rapport bénéfice/risque de Ciclosporin IDL est considéré comme négatif.

Le CHMP a adopté un avis final négatif et recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres concernés et la suspension de l'autorisation de mise sur le marché là où le produit est actuellement autorisé.

MOTIFS DE REFUS

Considérant que

- le champ d'application de la saisine concernait la bioéquivalence du générique Ciclosporin IDL avec le médicament d'origine.

La ciclosporine est considérée comme un «médicament à dose critique» dont l'index thérapeutique est étroit. La preuve de la bioéquivalence, qui satisfait au critère d'acceptation étroit (90 à 111%) pour l'AUC dans des conditions d'administration à jeun, répond au critère d'acceptation normalisé (80 à 125%) pour la Cmax dans des conditions d'administration à jeun, et ne répond pas au même critère d'acceptation normalisé dans des conditions d'administration non à jeun, est considérée comme inappropriée pour conclure à une bioéquivalence.

Le CHMP a recommandé le refus des autorisations de mise sur le marché dans les États membres concernés et la suspension des autorisations de mise sur le marché pour Ciclosporin IDL là où le produit est actuellement autorisé

ANNEXE III

**CONDITIONS DE LA LEVÉE DE LA SUSPENSION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

L'État membre de référence, les Pays Bas, évaluera les données d'une nouvelle étude de bioéquivalence et, si les conditions ci-dessous sont remplies, la suspension des autorisations de mise sur le marché pourra être levée.

Le titulaire des autorisations de mise sur le marché doit mener une nouvelle étude de bioéquivalence dans des conditions de jeûne et de prise d'aliments, montrant la bioéquivalence de Ciclosporin IDL avec un intervalle d'acceptation restreint (90 - 111 %) pour l'IC à 90 %.