

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ,
CONCENTRAȚIILE MEDICAMENTELOR, CALEA DE ADMINISTRARE,
SOLICITANTUL/TITULARUL AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ÎN
STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Titularul autorizatiei de introducere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsulă	administrare orală
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsulă	administrare orală
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsulă	administrare orală
Germania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsulă	administrare orală
Germania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsulă	administrare orală
Germania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsulă	administrare orală
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	capsulă	administrare orală
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	capsulă	administrare orală
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	capsulă	administrare orală
Țările de Jos	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANȚA		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsulă, moale	administrare orală
Țările de Jos	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANȚA		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsulă, moale	administrare orală
Țările de Jos	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANȚA		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsulă, moale	administrare orală
Spania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	capsulă	administrare orală
Spania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	capsulă	administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Titularul autorizației de introducere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Spania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	capsulă	administrare orală
Suedia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	capsulă	administrare orală
Suedia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	capsulă	administrare orală
Suedia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	capsulă	administrare orală
Regatul Unit		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsulă	administrare orală
Regatul Unit		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsulă	administrare orală
Regatul Unit		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANȚA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsulă	administrare orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE ALE REFUZULUI

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU CICLOSPORINĂ IDL

Ciclosporina este un inhibitor de calcineurină și, ca atare, este un medicament imunosupresiv. Ciclosporina este indicată în cazul transplantului (de exemplu, prevenirea sau tratamentul rejecției unui transplant de organe solide, a unui transplant de măduvă osoasă, prevenirea sau tratamentul bolii grefă-contra-gazdă) și în cazul bolilor autoimune (de exemplu, sindrom nefrotic, artrită reumatoidă, psoriazis, dermatită atopică).

Produsul medicamentos de referință autorizat în Germania este: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Principalele rezultate din dosarul de susținere a CAPP sunt reproduse mai jos.

Variabilă	A jeun Estimare punctuală (%) pentru medicamentul de test / referință (interval de încredere de 90%)	Consum de alimente Estimare punctuală (%) pentru medicamentul de test / referință (interval de încredere de 90%)
ASC _(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)

În cadrul procedurii PRR (NL/H/1402/001-003/MR), a fost exprimat un motiv de îngrijorare legat un potențial risc grav pentru sănătatea publică din următoarele motive: bioechivalența nu a fost demonstrată suficient.

CHMP a adresat o listă de întrebări deținătorului autorizației de punere pe piață și grupului de experți în domeniul farmacocineticii din cadrul Grupului de lucru pentru eficacitate în vederea consultării pe următoarele teme:

1) Prima întrebare ridicată de CHMP a fost dacă ar trebui aplicat un interval de acceptare normal (80-125%) sau mai restrâns (90-111%) pentru evaluarea bioechivalenței în condiții a jeun, având în vedere că ciclosporina poate fi considerată un „medicament înalt variabil” cu un interval terapeutic îngust.

DAPP a răspuns că, deși este un medicament cu un grad înalt de variabilitate, ciclosporina nu poate fi considerată un medicament cu indice terapeutic îngust (NTI) deoarece lipsesc dovezile clinice în sprijinul unei astfel de clasificări.

Clasificarea ciclosporinei ca medicament NTI s-ar fi putut baza pe reacțiile adverse asociate cu utilizarea acesteia sau pe administrarea concomitentă a altor medicamente.

Numărul de reacții adverse poate fi asociat cu marea variație a concentrațiilor sanguine ale medicamentului de referință care are loc dacă acesta este administrat cu sau fără alimente și cu lipsa instrucțiunilor furnizate referitoare la consumul de alimente. Aceasta poate determina fluctuații considerabile ale concentrațiilor sanguine, deoarece s-a demonstrat că alimentele au un efect extrem de defavorabil asupra absorbției produsului de referință (reducere de până la aproximativ 30% a C_{max} și reducere de 15% a ASC). Efectul alimentelor asupra concentrațiilor sanguine, marea variație a nivelurilor sanguine și reacțiile adverse rezultate ar putea fi alte motive pentru clasificarea produsului de referință drept medicament NTI.

În opinia DAPP, chiar dacă ciclosporina ar fi considerată un medicament NTI, ar trebui să se utilizeze intervalul de acceptare normal de 80-125%.

CHMP a fost de acord cu poziția grupului de experți în domeniul farmacocineticii din cadrul EWP, potrivit căreia, dacă ciclosporina este considerată un medicament cu indice terapeutic îngust, pentru ASC trebuie aplicat un interval de acceptare mai restrâns (90-111%).

CHMP a recunoscut că nu s-a raportat calcularea unui indice terapeutic (IT) pentru ciclosporină, dar nu a fost de acord cu afirmația DAPP că acesta se bazează pe profilul reacțiilor adverse.

Întrucât ciclosporina se administrează în doze mari și pe perioade lungi de timp în contextul clinic al transplantului, CHMP se referă la această indicație pentru justificarea clasificării ciclosporinei drept medicament NTI. Această justificare se bazează pe opinii clinice, din punct de vedere al eficacității, precum și al siguranței, după cum urmează:

- Din punct de vedere al eficacității, neatingerea nivelurilor terapeutice poate avea consecințe devastatoare și, prin urmare, în RCP se menționează în mod clar că monitorizarea nivelurilor sanguine este esențială în timpul tratamentului cu ciclosporină și atunci când se trece la o altă formulă.

- Profilul de siguranță al ciclosporinei este, de asemenea, critic. Este esențială monitorizarea terapeutică a funcției renale, a funcției hepatice și a tensiunii arteriale, deoarece reacțiile adverse raportate sunt foarte frecvente, iar la o populație cu transplant, pot fi devastatoare din punct de vedere clinic.

2) Cea de-a doua întrebare ridicată de CHMP a fost dacă ar trebui aplicat același interval de acceptare (fie normal, fie restrâns) atât pentru ASC, cât și pentru C_{max} .

DAPP a răspuns că nu pare să existe un motiv convingător pentru care intervalul (80-125%) ar trebui să fie diferit pentru C_{max} și ASC. Diferențele în materie de C_{max} au fost considerate mai puțin importante, deoarece un nivel maxim este menținut doar pe o perioadă scurtă de timp, în timp ce ASC reprezintă expunerea totală la medicament, dar s-a considerat că trebuie utilizat intervalul convențional.

CHMP a considerat că, întrucât ciclosporina este un medicament NTI, restrângerea intervalului de încredere (CI) la 90-111% ar reduce la minimum riscul de supraexpunere sau de subexpunere. Pentru cererile generice, nu sunt evaluate alte date în afară de bioechivalență și, prin urmare, aprobarea trebuie să se bazeze pe încrederea că un astfel de risc este redus cât mai mult prin restrângerea CI. Acest interval îngust trebuie să se aplice atât pentru ASC, cât și pentru C_{max} , întrucât valorile din afara intervalului pentru oricare dintre cei doi parametri pot avea consecințe nedorite asupra eficacității și/sau siguranței.

În studiul de bioechivalență „a jeun” prezentat, intervalul de încredere de 90% pentru C_{max} nu întrunește criteriile de acceptare mai stricte de 90-111%.

3) Cea de-a treia chestiune ridicată de CHMP a fost dacă ar trebuie să se aplice același set de cerințe pentru evaluarea bioechivalenței în cazul consumului de alimente cu conținut ridicat de grăsimi.

În opinia DAPP, același set de cerințe trebuie aplicat, de obicei, în cazul studiilor realizate în condiții în care se consumă alimente cu conținut ridicat de grăsimi. Pentru ciclosporina IDL, s-a argumentat că, întrucât diferențele observate între produsul de test și produsul de referință în cazul consumului de alimente nu s-au datorat produsului de test, ci efectului extrem de profund al alimentelor asupra nivelurilor sanguine ale produsului de referință, nu a fost exprimat niciun motiv de îngrijorare legat de siguranță, iar limita superioară a intervalului de încredere de 90% pentru compararea C_{max} (137%) a fost acceptabilă (a se vedea punctul 4 de mai jos).

Grupul de experți în domeniul farmacocineticii din cadrul EWP a fost de părere că, întrucât ciclosporina se poate administra cu sau fără alimente, cerințele referitoare la bioechivalență trebuie să fie aceleași în starea a jeun, precum și în cazul consumului de alimente. CHMP a concluzionat că datele de bioechivalență observate nu sunt suficiente pentru stabilirea eficacității și siguranței. În special, limita superioară a intervalului de încredere pentru compararea C_{max} a depășit chiar și intervalul de încredere standard.

4) Cea de-a patra problemă ridicată de CHMP a constat în efectul alimentelor asupra ciclosporinei. RCP-ul pentru Sandimmun Optoral permite administrarea cu sau fără alimente, indicând că efectul cunoscut al alimentelor asupra ciclosporinei (reducere de aproximativ 26% a C_{max} și reducere de 15%

a ASC) este considerat clinic nerelevant. Luând în considerare acest lucru, întrebarea a fost dacă un efect redus al alimentelor asupra farmacocineticii ciclosporinei generice ar putea fi considerat acceptabil pentru o „cerere generică”, chiar și în cazul în care aceasta ar conduce la o nerespectare a criteriilor de acceptare predefinite (de exemplu, 80-125%), pentru a determina existența bioechivalenței în cazul consumului de alimente (în acest caz, cu un interval de încredere de 90% pentru C_{max} de 1,09-1,37).

DAPP a răspuns că efectul redus al alimentelor asupra farmacocineticii ciclosporinei generice în comparație cu formula inovatoare ar putea fi considerat un avantaj față de produsul de referință și un argument convingător pentru acceptarea medicamentului generic. În plus, în Ghidul privind pacienții cu transplant (Universitatea din California de Sud – Programul de transplant pancreatic și chirurgie cardiotoracică), se recomandă administrarea ciclosporinei înainte de masă, pentru o mai bună absorbție gastrică. În practica clinică de rutină, se efectuează monitorizarea terapeutică a medicamentelor pentru a controla și urmări siguranța.

Grupul de experți în domeniul farmacocineticii din cadrul Grupului de lucru pentru eficacitate, consultat de CHMP, a înțeles că, în cadrul practicii clinice, se recomandă adesea administrarea ciclosporinei într-un mod standardizat în raport cu alimentele. Prin urmare, grupul de experți a fost de părere că un produs generic al ciclosporinei trebuie să fie bioechivalent cu produsul original atât în starea a jeun, cât și în cazul consumului de alimente.

CHMP a recunoscut că efectul alimentelor asupra ciclosporinei IDL este mai mic decât efectul asupra produsului inovator și că acesta poate reprezenta un avantaj pentru un produs care se poate administra cu sau fără alimente. Cu toate acestea, în absența altor date, nu este posibil să se confirme că, în condiții de consum de alimente, produsul de test este bioechivalent și, prin urmare, va avea același profil de eficacitate și siguranță ca produsul inovator.

Procedura a inclus o explicație verbală, în cadrul căreia DAPP și-a prezentat opiniile, după cum urmează:

- clasificarea pe baza dovezilor clinice a ciclosporinei ca medicament NTI lipsea încă, era dificil de calculat și se baza doar pe reacțiile adverse pentru care a fost deja furnizată o explicație,
- intervalul de încredere de 90% se raportează la efectele asupra populației, în timp ce, în cadrul practicii clinice, variabilitatea intra-individuală substanțială este critică pentru nivelurile sanguine variabile ale ciclosporinei și de aceea se monitorizează prin concentrația plasmatică minimă frecventă chiar și în cazul liderului de marcă, iar aceste determinări care sunt efectuate în mod curent vor permite corectarea imediată a abaterii de 10% sau 20%.

Există într-adevăr date emergente care sugerează că monitorizarea terapeutică adecvată poate reduce în mod radical incidența rejecției acute la beneficiarii de transplant *de-novo* și poate ameliora rejecția cronică și efectele secundare la pacienții cu transplant de menținere, întrucât, pentru ciclosporină, inter- și intra-variabilitatea în rândul pacienților este în realitate mai problematică decât indicele terapeutic.

În urma explicației verbale, CHMP a constatat că datele și justificarea prezentate nu sunt suficiente pentru a confirma bioechivalența între produsul de test și produsul original.

CHMP și-a menținut concluzia că bioechivalența ciclosporinei IDL cu produsul original nu a fost demonstrată suficient, fie în condiții de consum de alimente, fie în condiții a jeun.

REEXAMINAREA AVIZULUI CHMP ADOPTAT LA 23 APRILIE 2009

Rezumatul motivelor de reexaminare

DAPP a decis să conteste decizia și a declanșat o procedură de reexaminare a avizului CHMP din următoarele motive:

În opinia DAPP, pe baza datelor generate de studiile de bioechivalență, produsul de test ciclosporină se află în intervalul 90%-111% pentru ASC și sub 111% din produsul de referință pentru C_{max} în cadrul studiului desfășurat în condiții a jeun care reflectă parametrii farmacocinetici fără nicio interacțiune. Celălalt studiu, desfășurat în condițiile consumului de alimente, a demonstrat că ciclosporina IDL a fost mai puțin afectată de alimente decât produsul de referință Novartis Neoral. DAPP a afirmat că această problemă trebuie considerată de autoritățile de reglementare și trebuie avută în vedere la evaluarea formulei IDL a produsului de test, deoarece aceasta ar putea influența aspectele legate de siguranță, cunoscând faptul că eficacitatea s-a menținut în orice caz, așa cum arată rezultatele ASC.

DAPP și-a împărțit argumentația în 2 părți: bioechivalența și interschimbabilitatea în condiții de siguranță și proprietățile farmaceutice ale microemulsiilor de Sandimmune Optoral și ciclosporină IDL.

Bioechivalența și interschimbabilitatea în condiții de siguranță

DAPP a citat o publicație a *National Kidney Foundation (Fundatia națională pentru afecțiuni renale)* din 1999 care enunța motive de îngrijorare legate de lipsa echivalenței pentru medicamentele imunosupresoare administrate în cazul transplantului de organe și a introdus termenul „medicament în doză critică”. Autorii au considerat că atât ciclosporina, cât și tacrolimus sunt medicamente în doză critică.

DAPP a remarcat că în RCP-urile pentru Sandimmune și Neoral se menționează că aceste două produse nu sunt bioechivalente, dar o schimbare între aceste produse este permisă printr-o *monitorizare terapeutică* adecvată a *medicamentelor* (TDM), indicând că aceasta este o practică obișnuită bine stabilită de dozare a ciclosporinei în funcție de concentrațiile sanguine.

CHMP a considerat că nu poate fi folosită argumentația similară (utilizarea TDM) pentru a scuza bioechivalența nedemonstrată în cazul unui produs generic. Un produs generic ar trebui să poată fi utilizat în locul unui produs original fără a fi necesare măsuri suplimentare. În mod evident, în acest caz nu se pune în mod evident problema interschimbabilității între Sandimmune și formula sa optimizată, Neoral, ci a lipsei demonstrării bioechivalenței, întrucât aceasta este o procedură pentru un medicament generic.

Bioechivalență în condiții a jeun

În cazul ciclosporinei IDL, DAPP a susținut că bioechivalența a fost demonstrată în stare a jeun în intervalul de încredere (80-125%). Limita superioară a intervalului de încredere de 90% pentru C_{max} , care ar trebui avută în vedere pentru aspectele legate de siguranță, este sub limita acceptată (111%) pentru produsele NTI. DAPP a susținut că aceste rezultate demonstrează echivalența din punct de vedere al eficacității fără probleme de siguranță în condiții a jeun.

CHMP nu a fost de acord cu lipsa motivelor de îngrijorare legate de siguranță în condiții a jeun și nu a aprobat utilizarea unor intervale de încredere asimetrice. CHMP a concluzionat că bioechivalența nu a fost demonstrată în condiții a jeun. De asemenea, DAPP nu a prezentat date care să indice că valorile C_{max} în afara criteriilor de bioechivalență nu modifică raportul eficacitate/siguranță al produsului în comparație cu produsul de referință.

Bioechivalență în condițiile consumului de alimente

De asemenea, DAPP a afirmat că bioechivalența în cazul consumului de alimente nu a fost demonstrată deoarece farmacocinetica formulei de ciclosporină IDL este considerabil mai puțin afectată de alimente decât produsul de referință.

În principiu, CHMP a fost de acord că o sensibilitate redusă a absorbției ciclosporinei la consumul de alimente ar putea fi considerată un avantaj; cu toate acestea, un produs generic trebuie să fie bioechivalent și să poată fi utilizat în locul unui produs original pe baza bioechivalenței, iar acest lucru nu a fost demonstrat.

De asemenea, CHMP a analizat datele prezentate de DAPP pentru simulările farmacocinetice ale concentrațiilor de ciclosporină pentru dozarea repetată atât a produsului de referință, cât și a produsului de test în stare a jeun și în cazul consumului de alimente. Datele au demonstrat că variabilitatea în cazul fiecărei formule între starea a jeun și consumul de alimente este mult mai scăzută pentru medicamentul de test decât pentru cel de referință, deși aria de sub curbă nu este foarte diferită.

DAPP a afirmat că, în cazul special al ciclosporinei și datorită variabilității dintre subiecți, monitorizarea concentrațiilor sanguine este cel mai important criteriu pentru a preveni orice problemă cu impact asupra sănătății publice.

CHMP a remarcat că DAPP subliniază necesitatea unei TDM de rutină și a prescrierii ciclosporinei de către medici cu experiență, dar aceste argumente nu ar putea compensa eșecul demonstrării bioechivalenței pentru orice compus propus ca medicament generic al produsului de referință.

Proprietăți farmaceutice ale microemulsiilor de Sandimmune Optoral și ciclosporină IDL

DAPP a sumarizat studiile anterioare care au demonstrat că mărimea picăturilor de emulsie și consumul concomitent de alimente au un efect asupra absorbției ciclosporinei din intestinul subțire în cazul administrării orale, ceea ce poate influența parametrii de farmacocinetică ai medicamentelor. DAPP a comparat Neoral și 3 loturi de ciclosporină IDL. Rezultatele au arătat că mărimea picăturilor de emulsie ale produsului de test și celui de referință sunt comparabile, iar diferența minoră în materie de mărime a particulelor ar putea explica impactul mai scăzut asupra absorbției intestinale. Dimensiunea ușor mai mică a particulelor de ciclosporină IDL ar trebui considerată un avantaj pentru absorbția în cazul consumului de alimente.

CHMP a considerat că mărimea particulelor nu este un argument relevant pentru acceptarea unui interval mai larg de bioechivalență pentru ciclosporină. Deși aceasta ar putea explica efectul diminuat al alimentelor asupra produsului, nu au fost adăugate informații suplimentare cu privire la ciclosporină IDL pentru a putea fi aprobată ca bioechivalent generic al unui produs de referință.

Evaluarea raportului risc/beneficiu

Ciclosporina este considerat un medicament NTI, iar DAPP a acceptat acest fapt în prezentarea motivelor de reexaminare.

Datele prezentate au indicat că intervalul de încredere de 90% pentru C_{max} se încadrează în afara intervalului de acceptare standard atât a jeun (80-125%) și în afara intervalului de acceptare mai îngust în cazul consumului de alimente (90-111%), iar valorile ASC depășesc intervalul de acceptare în cazul consumului de alimente.

CHMP a concluzionat că bioechivalența nu a fost demonstrată satisfăcător, raportul risc/beneficiu este considerat negativ, iar ciclosporina IDL nu poate fi recomandată pentru aprobare.

Astfel, CHMP își menține avizul și raportul de evaluare din 23 aprilie 2009, potrivit cărora bioechivalența cu produsul original nu a fost demonstrată, iar raportul risc/beneficiu al ciclosporinei IDL este considerat negativ.

CHMP a adoptat un aviz negativ definitiv prin care recomandă refuzul autorizației de punere pe piață în statele membre în cauză și suspendarea autorizației de punere pe piață în statele în care produsul este autorizat în prezent.

MOTIVE DE REFUZ

Întrucât

- domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a constat în bioechivalența (BE) produsului generic ciclosporină IDL cu produsul original.

Ciclosporina este considerată un „medicament în doză critică” cu indice terapeutic îngust. Dovezile în sprijinul bioechivalenței, care întrunesc criteriile de acceptare restrânse (90-111%) pentru ASC în condiții a jeun, întrunesc criteriile de acceptare standard (80-125%) pentru C_{max} în stare a jeun și nu întrunesc nici măcar criteriile de acceptare standard în cazul consumului de alimente, nu sunt considerate suficiente pentru a justifica o concluzie de bioechivalență.

CHMP a recomandat refuzarea acordării autorizațiilor de punere pe piață în statele membre în cauză și suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru ciclosporină IDL în statele în care produsul este autorizat în prezent.

ANEXA III

**CONDIȚIILE PENTRU RIDICAREA SUSPENDĂRII AUTORIZAȚIILOR DE
INTRODUCERE PE PIAȚĂ**

Statul membru de referință, Țările de Jos, va evalua datele provenind dintr-un nou studiu de bioechivalență și, dacă următoarele condiții sunt îndeplinite, poate fi ridicată suspendarea autorizației de introducere pe piață.

Titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să efectueze un nou studiu de bioechivalență în condiții de consum de alimente și în lipsa consumului de alimente pentru a demonstra bioechivalența Ciclosporin IDL într-un interval restrâns de acceptare (90-111%) pentru CI 90%.