

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTE / TITULAR DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

| <u>Estado-Membro UE/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Requerente</u> | <u>Nome (de fantasia)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma Farmacêutica</u> | <u>Via de administração</u> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Bélgica | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 25 mg | 25 mg | cápsula | via oral |
| Bélgica | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 50 mg | 50 mg | cápsula | via oral |
| Bélgica | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 100 mg | 100 mg | cápsula | via oral |
| Alemanha | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 25 mg | 25 mg | cápsula | via oral |
| Alemanha | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 50 mg | 50 mg | cápsula | via oral |
| Alemanha | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 100 mg | 100 mg | cápsula | via oral |
| Itália | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporina IDL 25 mg | 25 mg | cápsula | via oral |
| Itália | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporina IDL 50 mg | 50 mg | cápsula | via oral |
| Itália | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporina IDL 100 mg | 100 mg | cápsula | via oral |
| Países Baixos | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | | Ciclosporin IDL 25 mg | 25 mg | cápsula mole | via oral |
| Países Baixos | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | | Ciclosporin IDL 50 mg | 50 mg | cápsula mole | via oral |
| Países Baixos | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | | Ciclosporin IDL 100 mg | 100 mg | cápsula mole | via oral |
| Espanha | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporina IDL 25 mg | 25 mg | cápsula | via oral |
| Espanha | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporina IDL 50 mg | 50 mg | cápsula | via oral |

| <u>Estado-Membro UE/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Requerente</u> | <u>Nome (de fantasia)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma Farmacêutica</u> | <u>Via de administração</u> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Espanha | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporina IDL 100 mg | 100 mg | cápsula | via oral |
| Suécia | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciklosporin IDL 25 mg | 25 mg | cápsula | via oral |
| Suécia | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciklosporin IDL 50 mg | 50 mg | cápsula | via oral |
| Suécia | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciklosporin IDL 100 mg | 100 mg | cápsula | via oral |
| Reino Unido | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 25 mg | 25 mg | cápsula | via oral |
| Reino Unido | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 50 mg | 50 mg | cápsula | via oral |
| Reino Unido | | IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANÇA | Ciclosporin IDL 100 mg | 100 mg | cápsula | via oral |

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECUSA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE CICLOSPORIN IDL

O Ciclosporin é um inibidor da calcineurina e, como tal, um medicamento imunossupressor. O Ciclosporin está indicado para a transplantação (p. ex. para a prevenção ou o tratamento da rejeição de transplante de órgão sólido, transplante de medula óssea, doença de enxerto contra hospedeiro) e doenças auto-imunes (p. ex. síndrome nefrótica, artrite reumatóide, psoríase, dermatite atópica). O medicamento de referência autorizado na Alemanha é: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Os resultados mais importantes do dossiê que apoiam o PAIM encontram-se reproduzidos em baixo.

| Variável | Estado de jejum Estimação pontual (%) de teste / referência (IC 90 %) | Estado alimentado Estimação pontual (%) de teste / referência (IC 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) |

No PRM (NL/H/1402/001-003/MR), foi identificado um potencial risco grave para a saúde pública com base nos seguintes fundamentos: bioequivalência demonstrada de forma insuficiente.

O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da Autorização de Introdução no Mercado e ao grupo de peritos de farmacocinética do Grupo de Trabalho “Eficácia”, para consulta sobre as seguintes questões:

1) A primeira questão levantada pelo CHMP referia-se à aplicação de um intervalo de aceitação normal (80-125 %) ou estreito (90-111 %) na avaliação da bioequivalência em condições de jejum, tendo em consideração que a ciclosporina deve ser considerada um “medicamento altamente variável” com um Intervalo Terapêutico Estreito.

O titular da AIM respondeu que a ciclosporina, apesar de ser um medicamento altamente variável, não deve ser considerada um medicamento com um Índice Terapêutico Estreito (ITE), dado que não existe evidência clínica para essa classificação.

A classificação da ciclosporina como medicamento com ITE poderia basear-se nos eventos adversos associados à sua utilização ou no uso concomitante com outros medicamentos.

O número de eventos adversos pode ser associado à elevada variação das concentrações do medicamento de referência no sangue que se segue à sua ingestão, se for administrado de forma independente da ingestão de alimentos e à ausência de instruções relativas à ingestão de alimentos. Este facto pode resultar em variações importantes a nível das concentrações sanguíneas, uma vez que foi demonstrado que a ingestão de alimentos tem um efeito muito negativo sobre a absorção (até cerca de 30 % de redução da C_{max} e 15 % de redução da AUC) do medicamento de referência. O efeito dos alimentos sobre as concentrações sanguíneas, a grande variação dos níveis sanguíneos, e os eventos adversos resultantes podem igualmente justificar a classificação do medicamento de referência como medicamento com ITE.

Segundo o titular da AIM, mesmo que o Ciclosporin fosse considerado um fármaco com ITE, o intervalo de aceitação normal 80-125 % devia ser utilizado.

O CHMP concordou com a posição do grupo de peritos de farmacocinética do Grupo de Trabalho “Eficácia” de que, se a ciclosporina for considerada um medicamento com índice terapêutico estreito, deve ser aplicado um intervalo de aceitação estreito (90-111 %) relativamente à AUC.

O CHMP reconheceu que um cálculo do índice terapêutico (IT) não tinha sido comunicado relativamente à ciclosporina, mas discordou da afirmação do titular da AIM de que este se baseia no perfil de eventos adversos.

Dado que a ciclosporina é administrada em doses elevadas e durante períodos de tempo prolongados no cenário clínico da transplantação, o CHMP refere-se a esta indicação para justificar que a ciclosporina é um medicamento com ITE. Esta justificação baseia-se num julgamento clínico, tanto do ponto de vista da eficácia, como da segurança, conforme se explica a seguir:

- No que se refere à eficácia, não atingir os níveis terapêuticos pode ter consequências devastadoras e, por conseguinte, o RCM estipula claramente que a monitorização dos níveis sanguíneos é essencial durante o tratamento com ciclosporina e quando se muda para outra formulação.
- O perfil de segurança da ciclosporina é igualmente decisivo. A monitorização terapêutica da função renal e hepática, bem como da tensão arterial, é essencial, dado que os eventos adversos são muito frequentes e, na população transplantada, podem ser clinicamente devastadores.

2) A segunda questão levantada pelo CHMP foi se o mesmo intervalo de aceitação (normal ou estreito) deveria ser aplicado tanto para a AUC, como para a C_{max}.

O titular da AIM respondeu que, aparentemente, não existe uma justificação convincente para que o intervalo (80-125 %) seja diferente para C_{max} e AUC. As diferenças a nível da C_{max} foram consideradas menos importantes, dado que o nível máximo é mantido apenas durante um curto período de tempo, enquanto a AUC representa a exposição total ao medicamento. Apesar disso, considerou-se que o intervalo convencional deveria ser utilizado.

O CHMP considerou que, dado que a ciclosporina é um medicamento com ITE, o estreitamento do Intervalo de Confiança (IC) para 90-111 % minimizaria o risco de sobre ou subexposição. Relativamente aos pedidos genéricos, não são avaliados outros dados além da bioequivalência e, por conseguinte, a aprovação deve basear-se na confiança de que esse risco é reduzido ao máximo por meio do estreitamento do IC. Este intervalo estreito deve ser aplicado tanto à AUC, como à C_{max}, dado que valores no exterior desse intervalo, relativamente a ambos os parâmetros, podem ter consequências indesejáveis no que respeita à eficácia e/ou à segurança.

No ensaio de bioequivalência em “jejum” apresentado, o intervalo de confiança de 90 % para C_{max} não cumpre o critério de aceitação mais estreito de 90-111 %.

3) A terceira questão levantada pelo CHMP foi se o mesmo conjunto de requisitos deveria ser aplicado para a avaliação da bioequivalência em condições de ingestão de alimentos ricos em gordura. Segundo o titular da AIM, deveria habitualmente aplicar-se o mesmo conjunto de requisitos relativamente a estudos em condições de ingestão de alimentos ricos em gordura. No caso do ciclosporin IDL, referiu-se que, dado que as diferenças observadas entre o medicamento de teste e o medicamento de referência, em condições de ingestão de alimentos, não são devidas ao medicamento de teste, mas sim ao efeito muito pronunciado dos alimentos sobre os níveis sanguíneos do medicamento de referência, não se colocava qualquer questão de segurança e o limite superior do intervalo de confiança de 90 % para a comparação da C_{max} (137 %) era aceitável (ver número 4, em baixo).

O grupo de peritos de farmacocinética do Grupo de Trabalho “Eficácia” recomendou que, uma vez que a ciclosporina pode ser administrada com ou sem alimentos, os requisitos em relação à bioequivalência devem ser os mesmos em estado de jejum e estado alimentado. O CHMP concluiu que os dados de bioequivalência observados não eram adequados para estabelecer a eficácia e a segurança. Em particular, o limite de confiança superior para a comparação da C_{max} não cumpria sequer o intervalo de aceitação normal.

4) A quarta questão levantada pelo CHMP estava relacionada com o efeito dos alimentos sobre a ciclosporina.

O RCM do Sandimmun Optoral permite a administração de forma independente da ingestão de alimentos, indicando que o efeito conhecido dos alimentos sobre a ciclosporina (uma redução de aproximadamente 26 % da C_{max} e de 15 % da AUC) é considerado como não tendo relevância

clínica. Tendo este facto em consideração, a questão era se um efeito reduzido dos alimentos sobre a farmacocinética da ciclosporina genérica podia ser considerado aceitável para uma “aplicação genérica”, mesmo no caso de este resultar na não conformidade com os critérios de aceitação pré-definidos (p. ex. 80-125 %) para a conclusão da bioequivalência em condições de ingestão de alimentos (neste caso, com um IC de 90 % para a C_{max} de 1,09-1,37).

O titular da AIM respondeu que o efeito reduzido da ingestão de alimentos sobre a farmacocinética da ciclosporina genérica, em comparação com a formulação inovadora, podia ser considerado uma vantagem em relação ao medicamento de referência, bem como um forte argumento para a aceitação da primeira. Além disso, no Guia do Doente Transplantado (*University of Southern California - Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program [Programa de cirurgia cardiotorácica e transplante pancreático]*), recomenda-se que a ciclosporina seja tomada antes das refeições, para uma melhor absorção no estômago. Na prática clínica de rotina, a monitorização terapêutica do medicamento é efectuada para controlar e monitorizar a segurança.

O grupo de peritos de farmacocinética do Grupo de Trabalho “Eficácia”, consultado pelo CHMP, compreendeu que na prática clínica é frequentemente recomendado que a ciclosporina seja tomada de forma padronizada, em relação aos alimentos. Por conseguinte, recomendou que um medicamento genérico de ciclosporina deve ser bioequivalente ao medicamento originador, tanto no estado de jejum, como no estado alimentado.

O CHMP reconheceu que o efeito dos alimentos sobre o Ciclosporin IDL é inferior ao efeito sobre o medicamento inovador, e que este facto pode representar uma vantagem relativamente a um medicamento que pode ser administrado com ou sem alimentos. No entanto, na ausência de outros dados, não é possível confirmar que, em condições de ingestão de alimentos, o medicamento de teste é bioequivalente e que, por conseguinte, tem o mesmo perfil de eficácia e segurança que o medicamento inovador.

O procedimento incluiu uma explicação oral durante a qual o titular da AIM apresentou o seu ponto de vista, de que:

- A classificação do Ciclosporin como medicamento com ITE, com base na evidência clínica, ainda não existe, é difícil de calcular e baseia-se apenas nos eventos adversos relativamente aos quais uma explicação já foi fornecida,

- O IC de 90 % está relacionado com os efeitos sobre a população, enquanto na prática clínica a substancial variabilidade intra-individual é decisiva para os níveis sanguíneos variáveis de ciclosporina, e esta é a razão pela qual estes são monitorizados por análises frequentes da concentração plasmática mínima, mesmo com o líder de marca e estas determinações, que são efectuadas por rotina, irão permitir a correcção imediata do desvio de 10 % ou 20 %.

De facto, dados recentes sugerem que uma monitorização terapêutica apropriada poderá reduzir radicalmente a incidência de rejeições agudas em receptores *de novo* e melhorar a rejeição crónica e os efeitos secundários no tratamento de manutenção de doentes transplantados, uma vez que, em relação à ciclosporina, a variabilidade inter- e intra-doentes é, na verdade, mais problemática que o índice terapêutico.

O CHMP, depois da explicação oral, concluiu que os dados e a justificação apresentada não eram adequados para confirmar a bioequivalência entre o medicamento de teste e o originador.

O CHMP manteve a sua conclusão de que a bioequivalência do Ciclosporin IDL com o originador não foi adequadamente demonstrada, quer no estado alimentado, quer no de jejum.

REEXAME DO PARECER DO CHMP ADOPTADO EM 23 DE ABRIL DE 2009

Resumo dos fundamentos para o reexame

O titular da AIM decidiu recorrer, tendo desencadeado um reexame do parecer do CHMP, com base nos seguintes fundamentos:

Na opinião do titular da AIM, a partir dos dados gerados pelos estudos de bioequivalência, o medicamento de ciclosporina testado encontra-se no intervalo de 90 %-111 % em relação à AUC e inferior a 111 % do valor de referência de C_{max} no estudo de condições de jejum que reflecte os parâmetros farmacocinéticos sem qualquer interacção. O outro estudo, em condições de ingestão de alimentos, demonstrou que o Ciclosporin IDL era menos afectado pelos alimentos que o medicamento de referência Novartis Neoral. O titular da AIM afirmou que esta questão deveria ser abordada pelas Autoridades Reguladoras e deveria ser tida em consideração na avaliação da formulação IDL do medicamento de teste, dado que este facto poderá ser importante no que respeita a questões de segurança, sabendo-se que a eficácia se manteve em qualquer dos casos, conforme foi demonstrado através dos resultados relativos às AUC.

O titular da AIM dividiu a sua argumentação em duas partes: bioequivalência e alteração segura do tratamento, e propriedades farmacêuticas das microemulsões Sandimmune Optoral e Ciclosporin IDL.

Bioequivalência e alteração segura

O titular da AIM citou uma publicação do *The National Kidney Foundation*, de 1999, que levanta preocupações quanto à não equivalência de imunossuppressores utilizados no transplante de órgãos, e introduz o termo “medicamento de dose crítica”. Os autores consideram tanto a ciclosporina como o tacrolímus como medicamentos de dose crítica.

O titular da AIM notou que os RCM de Sandimmune e Neoral afirmam que estes dois medicamentos não são bioequivalentes, mas que uma alteração do tratamento de um medicamento para o outro é permitida desde que exista uma monitorização terapêutica do medicamento (MTM) adequada, indicando que se trata de uma prática habitual e bem estabelecida de dosagem de ciclosporina com base em determinações da sua concentração no sangue.

O CHMP considerou que uma argumentação semelhante (a utilização de MTM) não deve ser utilizada para tornar irrelevante a não demonstração de bioequivalência de qualquer medicamento genérico. Deverá ser possível utilizar um medicamento genérico de forma permutável com o medicamento originador, sem a necessidade de realizar quaisquer análises adicionais. A questão não reside, claramente, na permutabilidade entre o Sandimmune e a sua formulação otimizada Neoral, mas sim na ausência de provas de bioequivalência, dado que se trata de um procedimento genérico.

Bioequivalência em condições de jejum

No caso de Ciclosporin IDL, o titular da AIM argumentou que a bioequivalência foi provada no estado de jejum através do IC (80-125 %). O limite superior do intervalo de confiança de 90 % para C_{max} , que deve ser tido em consideração em relação a questões de segurança, é inferior ao limite de aceitação (111 %) para medicamentos com ITE. O titular da AIM reivindicou que estes resultados demonstram a equivalência da eficácia, sem questões de segurança, em condições de jejum.

O CHMP não concordou com a inexistência de preocupações de segurança em condições de jejum, não tendo aprovado a utilização de IC assimétricos. O CHMP concluiu que a bioequivalência não foi demonstrada em condições de jejum. Além do mais, o titular da AIM não submeteu quaisquer dados que demonstrem que os valores de C_{max} que não estão de acordo com os critérios de bioequivalência não alteram o desempenho de eficácia/segurança do medicamento, em comparação com o medicamento de referência.

Bioequivalência em condições de ingestão de alimentos

O titular da AIM afirmou também que a bioequivalência em condições de ingestão de alimentos não foi demonstrada, dado que a farmacocinética da formulação Ciclosporin IDL é consideravelmente menos afectada pelos alimentos que a do medicamento de referência.

O CHMP concordou que, em princípio, uma sensibilidade reduzida da absorção de ciclosporina à ingestão de alimentos poderia ser considerada uma vantagem. No entanto, um medicamento genérico

deve ser bioequivalente e possível de utilizar de forma permutável com o medicamento originador, com base na bioequivalência e esse facto não foi demonstrado.

O CHMP considerou ainda os dados submetidos pelo titular da AIM relativos às simulações farmacocinéticas de concentrações de ciclosporina de ambos os medicamentos, de referência e de teste, em doses repetidas, em condições de jejum e de ingestão de alimentos. Os dados mostraram que a variabilidade de cada formulação, nos estados alimentado *versus* jejum, é muito mais reduzida no caso do medicamento de teste que no caso do medicamento de referência, apesar de a área sob a curva não ser muito diferente.

O titular da AIM afirmou que, no caso específico da ciclosporina, e devido à variabilidade entre os doentes, a monitorização de concentrações sanguíneas é o critério mais importante para a prevenção de qualquer problema de saúde pública.

O CHMP notou que o titular da AIM sublinhou a necessidade de MTM de rotina e de a prescrição ser realizada por médicos experientes na utilização de ciclosporina. No entanto, estes argumentos não contrabalançam o facto de a bioequivalência não ser demonstrada relativamente a qualquer medicamento proposto como genérico de um medicamento de referência.

Propriedades farmacêuticas das microemulsões Sandimmune Optoral e Ciclosporin IDL

O titular da AIM resumiu estudos anteriores que demonstram que o tamanho das gotículas da emulsão e a ingestão concomitante de alimentos têm um efeito sobre a absorção no intestino delgado da ciclosporina administrada por via oral, o que poderá afectar os parâmetros farmacocinéticos do medicamento. O titular da AIM comparou o Neoral e 3 lotes de Ciclosporin IDL. Em resultado, o tamanho das gotículas da emulsão do medicamento de teste e do medicamento de referência são comparáveis e a ligeira diferença a nível dos tamanhos das partículas poderá explicar o impacto mais reduzido da ingestão de alimentos na absorção intestinal. O tamanho de partículas ligeiramente inferior do Ciclosporin IDL pode ser considerado uma vantagem no que se refere à absorção, em condições de ingestão de alimentos.

O CHMP considerou que o tamanho das partículas não é um argumento relevante para aceitar um intervalo mais alargado para a demonstração de bioequivalência em relação à ciclosporina. Apesar de poder constituir a explicação para o efeito mais reduzido da ingestão de alimentos sobre o medicamento, não acrescenta qualquer informação adicional quanto à possível aprovação de Ciclosporin IDL como bioequivalente genérico do medicamento de referência.

Avaliação benefício/risco

A ciclosporina é considerada um medicamento com ITE, e o titular da AIM aceitou esse facto nos fundamentos para o reexame.

Os dados submetidos mostraram que o IC de 90 % da C_{max} se encontra no exterior do intervalo de aceitação standardizado (80-125%) no estado alimentado e no exterior do intervalo de aceitação estrito (90-111%) em jejum, e que o valor respectivo da AUC excede o intervalo de aceitação estrito no estado alimentado.

O CHMP concluiu que a bioequivalência não foi demonstrada de forma satisfatória, o perfil de benefício/risco é considerado negativo e não é possível recomendar a aprovação de Ciclosporin IDL. Por conseguinte, o CHMP mantém o seu parecer e o relatório de avaliação datado de 23 de Abril de 2009, de que a bioequivalência com o medicamento originador não foi demonstrada e o perfil de benefício/risco de Ciclosporin IDL é considerado negativo.

O CHMP adoptou um parecer negativo final, recomendando a recusa da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros Envolvidos e a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros onde o medicamento se encontra actualmente autorizado.

FUNDAMENTOS PARA A RECUSA

Considerando que

- o âmbito da consulta dizia respeito à bioequivalência (BE) do genérico Ciclosporin IDL com o originador.

A ciclosporina é considerada um “medicamento de dose crítica”, com um índice terapêutico estreito. A evidência relativa à bioequivalência, que cumpre os critérios de aceitação estreitos (90-111 %) para a AUC em condições de jejum, cumpre os critérios de aceitação padrão (80-125 %) para Cmax no estado de jejum, e não cumpre sequer os critérios de aceitação padrão no estado alimentado, é considerada inadequada para fundamentar uma conclusão de bioequivalência.

O CHMP recomendou a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros Envolvidos e a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para o medicamento Ciclosporin IDL nos Estados-Membros onde este se encontra actualmente autorizado.

ANEXO III

**CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

O EMR, os Países Baixos, irá avaliar os dados de um novo estudo de bioequivalência e, caso as seguintes condições sejam cumpridas, a suspensão das autorizações de introdução no mercado poderá ser levantada.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá realizar um novo estudo de bioequivalência no estado de jejum e no estado alimentado que demonstre a bioequivalência do Ciclosporin IDL com um intervalo de aceitação estreito (90-111 %) para o IC de 90 %.