



424 ΓΕΝΙΚΟ ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

# Μελέτες βιοϊσοδυναμίας – το παράδειγμα της κυκλοσπορίνης

**Γρηγόριος Σακελλαρίου**  
Επιμελητής Ρευματολογικού Τμήματος 424 ΓΣΝΕ

# Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία  
διετία:

Abbvie, Angelini, MSD, UCB

# ΕΜΕΑ (European Medicines Agency):

“Τα γενόσημα, είναι σκευάσματα παρεμφερή με σκευάσματα στα οποία έχει ήδη χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας «πρωτότυπα φαρμακευτικά σκευάσματα»”

Ένα γενόσημο φαρμακευτικό σκεύασμα περιέχει την ίδια ποσότητα δραστικής(ών) ουσίας (ών) με το πρωτότυπο σκεύασμα (φαρμακευτικό ισοδύναμο)

Τα πρωτότυπα και τα γενόσημα φαρμακευτικά σκευάσματα χορηγούνται **στην ίδια δόση** για τη θεραπεία της **ίδιας ασθένειας** και είναι εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά (θεραπευτικά ισοδύναμα)

Ένα γενόσημο φαρμακευτικό σκεύασμα **διαφέρει** από το πρωτότυπο **μόνο στους παράγοντες μορφοποίησης (έκδοχα)**

Τα έκδοχα είναι **αδρανή (χωρίς φαρμακολογική δράση)** υλικά μορφοποίησης (Μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση και κατ' επέκταση την αποτελεσματικότητα)

Το 1984 η νομοθεσία (FDA) στηριζόμενη σε επιστημονικές μελέτες αλλάζει, επιτρέποντας στους παρασκευαστές **γενόσημων** να παράγουν φαρμακευτικά σκευάσματα **χωρίς τη διεξαγωγή κλινικών μελετών**

Κάθε καινούργιο **γενόσημο** θεωρείται πλέον **θεραπευτικό ισοδύναμο** με το αντίστοιχο **πρωτότυπο** αρκεί να περιέχει την **ίδια δραστική ουσία** και να **απορροφάται** με τον **ίδιο ρυθμό** και στον **ίδιο βαθμό** με το πρωτότυπο

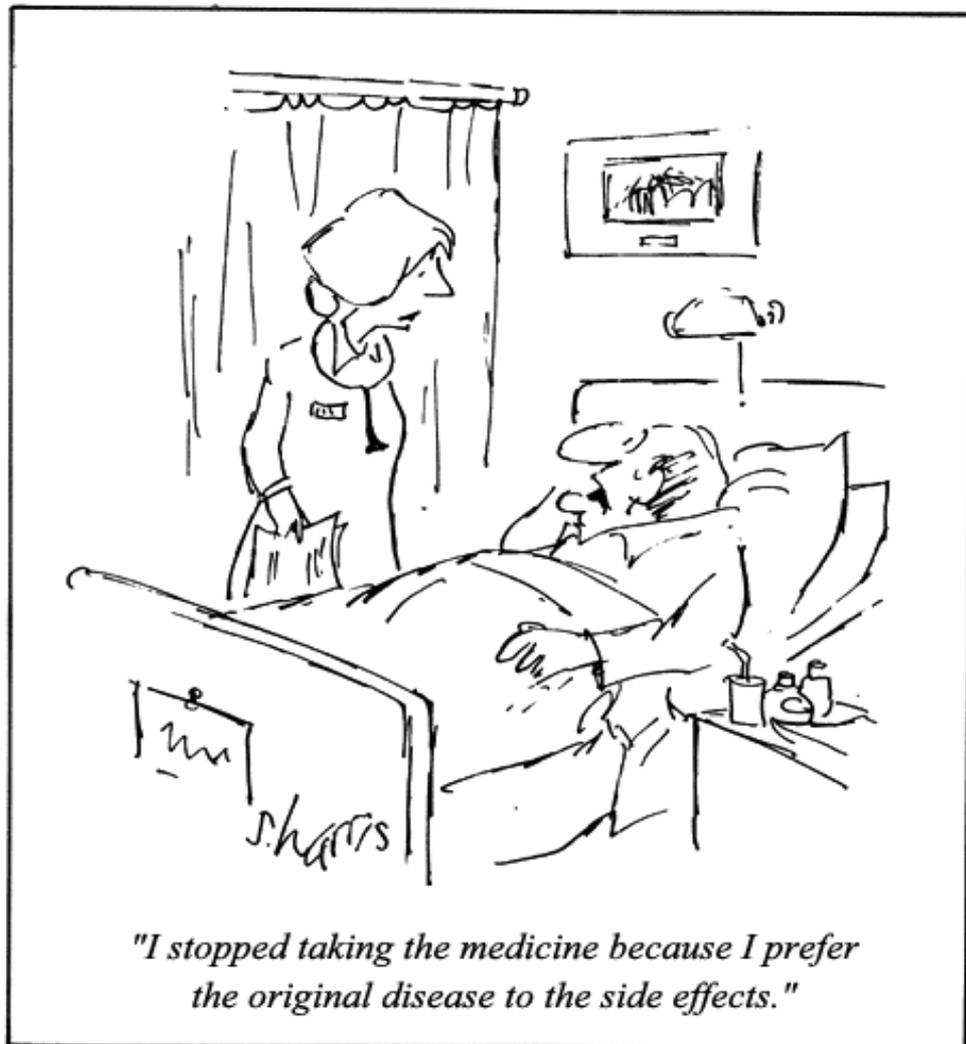
**Από οικονομικής-κοινωνικής πλευράς τα γενόσημα αποτελούν μία αποδοτική λύση (μείωση συνολικού κόστους υγείας)**

**Τι γίνεται όμως με τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα;**

**Είναι όντως τα γενόσημα θεραπευτικά ισοδύναμα με τα πρωτότυπα;**

Ουσιαστικά το παραπάνω ερώτημα μετασχηματίζεται:

«Ήταν σωστή η απόφαση του 1984 να **εξαιρέσει τα γενόσημα** από την υποχρεωτική **διεξαγωγή κλινικών μελετών;**»



Μπορούν δηλαδή, να θεωρηθούν τα γενόσημα ισοδύναμα με τα πρωτότυπα φαρμακευτικά σκευάσματα εξασφαλίζοντας απλώς **ότι η δραστική ουσία τους είναι η ίδια, στην ίδια ποσότητα και ότι ο βαθμός και ο ρυθμός απορρόφησης της ουσίας είναι ο ίδιος με των πρωτότυπων;**

Είναι σημαντικό να ξεκαθαριστεί ο λόγος για τον οποίο αρκεί

**η ταυτοποίηση,**

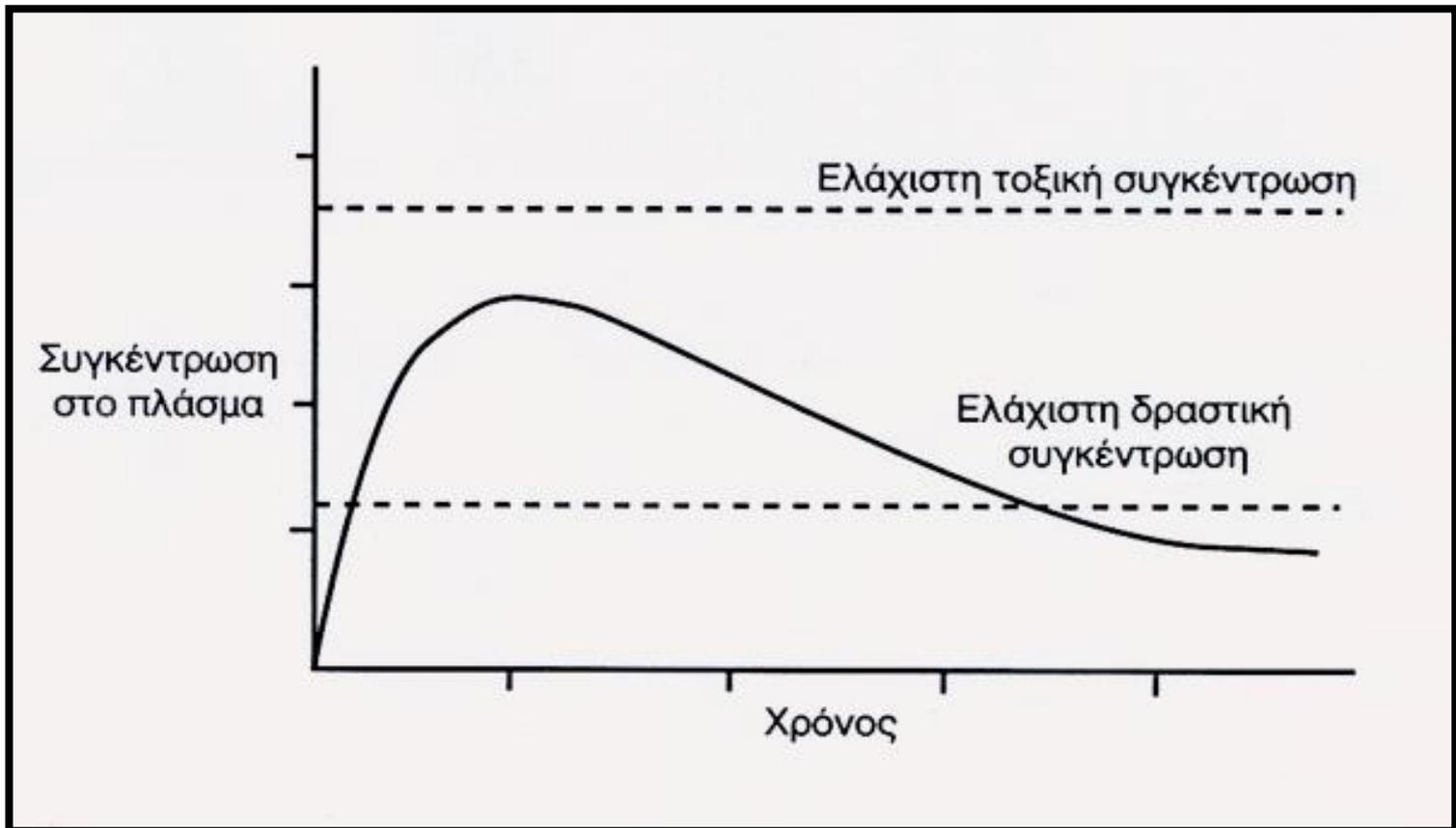
**ο ποσοτικός προσδιορισμός και**

**η μελέτη του ρυθμού και του βαθμού απορρόφησης**

**για να αποδειχθούν δύο φαρμακευτικά σκευάσματα (το πρωτότυπο και το γενόσημο) ισοδύναμα**

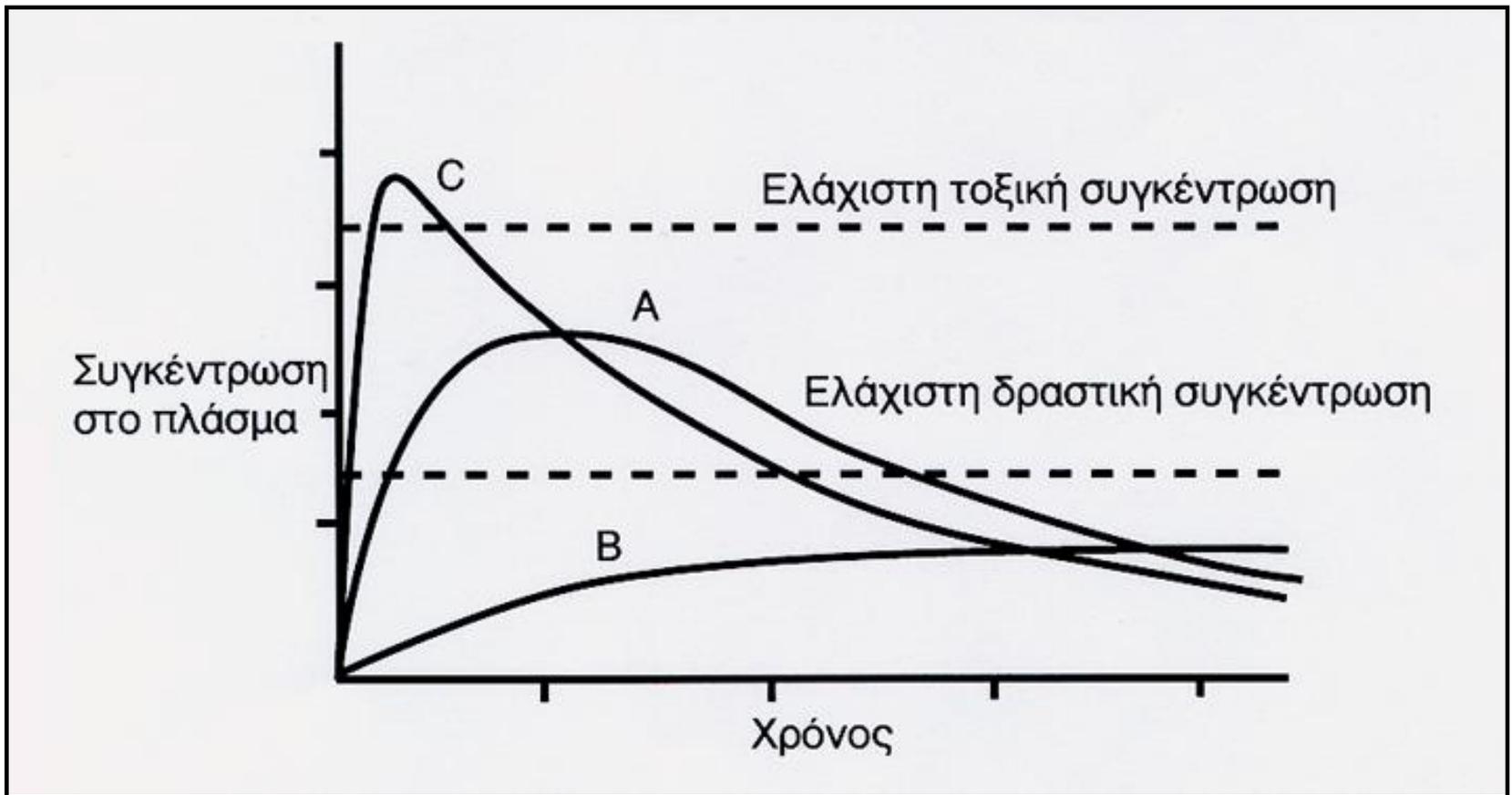
**χωρίς την ανάγκη κλινικής μελέτης**

Με τη χορήγηση ενός φαρμάκου στοχεύεται η **επίτευξη** και **διατήρηση** ενός **θεραπευτικού επιπέδου** της ουσίας **στο πλάσμα**



Η μορφή της καμπύλης επηρεάζεται από τρεις βασικούς παράγοντες:

- τη **δόση** χορήγησης
- το ποσό του φαρμάκου που απορροφάται (**βαθμός απορρόφησης**)
- το **ρυθμό απορρόφησης**



**Διαφορές στους 3 παραπάνω παράγοντες προκαλούν τις ανεπιθύμητες καταστάσεις B και C**

Επομένως, η οδηγία του 1984 είχε **ισχυρές επιστημονικές βάσεις** για να αποκλείσει **(ως περιττές)** τις **κλινικές μελέτες** κατά την ανάπτυξη γενόσημων σκευασμάτων

Η σύγκριση της **δόσης, του ρυθμού και του βαθμού της απορρόφησης** του εξεταζόμενου γενόσημου σκευάσματος είναι αρκετή για να εξασφαλίσει την **θεραπευτική ισοδυναμία με ένα πρωτότυπο σκεύασμα**

Το **πρώτο σκέλος** του κανονισμού του **1984**  
προϋποθέτει πως :

“ένα **γενόσημο** μπορεί να θεωρηθεί **ισοδύναμο**  
με το αντίστοιχο **πρωτότυπο** αρκεί να  
περιέχει την **ίδια δραστική ουσία στην ίδια**  
**δόση...**”

Στις μέρες μας το πρώτο αυτό σκέλος της οδηγίας (η ταυτοποίηση και ο έλεγχος περιεκτικότητας) επιτυγχάνεται πολύ εύκολα και με μεγάλη αξιοπιστία με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών ανάλυσης όπως είναι η **HPLC, LC-MS** κ.α.

Η επαλήθευση του **δεύτερου σκέλους** του κανονισμού του **1984** που αναφέρει πως:

“ένα γενόσημο μπορεί να θεωρηθεί ισοδύναμο ... και απορροφάται με τον ίδιο ρυθμό και στον ίδιο βαθμό με το πρωτότυπο”

επιτυγχάνεται με τη διεξαγωγή μελετών:

**Βιοϊσοδυναμίας**

Η οδός χορήγησης ενός φαρμάκου έχει μεγάλη σημασία για την έναρξη, την ένταση και τη διάρκεια της φαρμακολογικής δράσης

Μια ενδοφλέβια χορήγηση έχει ως αποτέλεσμα την άμεση εκδήλωση της φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου

**Αντίθετα** τα φάρμακα που χορηγούνται από άλλες οδούς (όπως π.χ. τα **per os**) για να φτάσουν στη γενική κυκλοφορία πρέπει να **διασχίσουν ένα σύνολο ιστών και μεμβρανών**

**Αυτό ισχύει για όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα (πρωτότυπα και γενόσημα)**

Για να προσδιοριστεί η ποσότητα της ουσίας που φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος (δηλαδή ο ρυθμός και ο βαθμός της απορρόφησης της ουσίας) εισάγεται ο όρος

**ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ**

## **ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ...**

**...είναι απόλυτος όρος**

**Δηλώνει το ολικό ποσό και τον αληθή ρυθμό με τον οποίο φτάνει το φάρμακο στη γενική κυκλοφορία**

## **ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ ...**

**... είναι σχετικός όρος**

**Συγκρίνει ένα σκεύασμα με ένα άλλο ή με σειρά προτύπων**

# Οι μελέτες

**βιοϊσοδυναμίας συγκρίνουν τη βιοδιαθεσιμότητα**

**δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων (του γενόσημου και του πρωτότυπου) για τον προσδιορισμό τυχόν διαφορών**

**στο ρυθμό και στο βαθμό απορρόφησης της δραστικής ουσίας**

# ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΜΕΛΕΤΗΣ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ

Ο προσδιορισμός της **βιοδιαθεσιμότητας** βασίζεται κυρίως σε μετρήσεις της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στα βιολογικά υγρά (πλάσμα, ούρα) σε συνάρτηση με το χρόνο (**φαρμακοκινητικές μελέτες**)

- είτε μετά από μεμονωμένη ή
- είτε μετά από πολλαπλή λήψη

Συνήθως, οι **τρεις** σημαντικότεροι  
**φαρμακοκινητικοί παράμετροι** που  
εξετάζονται είναι:

Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC)  
δίνει το

**μέγεθος της βιοδιαθεσιμότητας**

Η επιφάνεια αυτή μεταβάλλεται ανάλογα με  
την ποσότητα της δραστικής ουσίας που  
απελευθερώνεται από ένα σκεύασμα

Το ύψος της μέγιστης συγκέντρωσης ( $C_{max}$ )  
δίνει πληροφορίες για

το μέγεθος της δράσης

και για

το ρίσκο ανεπιθύμητων δράσεων

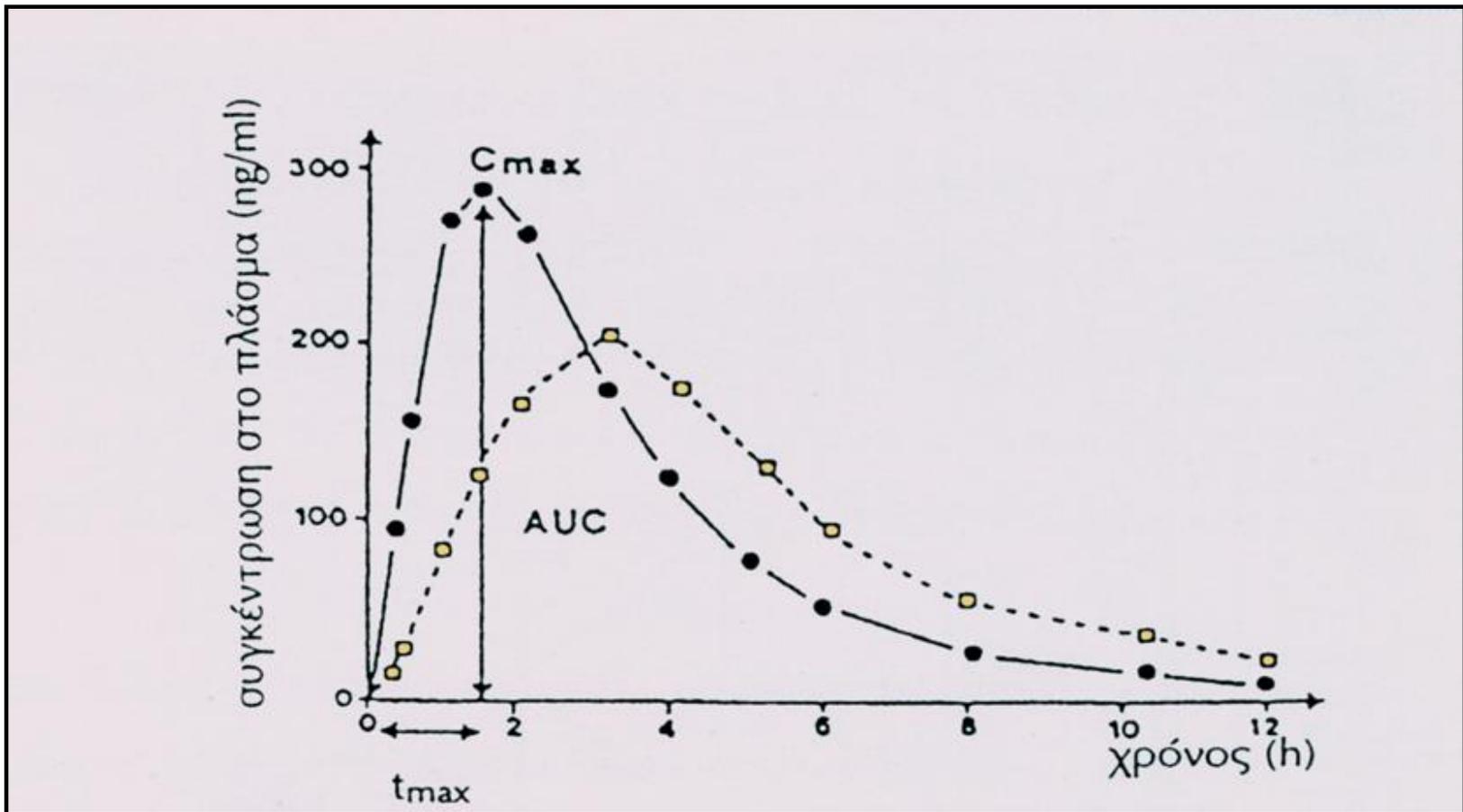
Ο χρόνος εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης ( $t_{max}$ ) καθορίζεται κυρίως από

την ταχύτητα αποδέσμευσης

&

την ταχύτητα απορρόφησης

της δραστικής ουσίας



Φαρμακοκινητικά μεγέθη για την εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας

- επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (**AUC**)
- μέγιστη συγκέντρωση δραστικής ουσίας (**C<sub>max</sub>**)
- χρόνος εμφάνισης μέγιστης συγκέντρωσης (**t<sub>max</sub>**)

## Βασικός στόχος

η τεκμηρίωση βιοϊσοδυναμίας σε >12 αξιολογήσιμους υγιείς συμμετέχοντες εθελοντές σε κατάσταση νηστείας ή/και σίτισης

## Δευτερεύοντες στόχοι

- η σύγκριση της ανοχής μεταξύ των δύο προϊόντων
- τα κριτήρια της ασφάλειας (ανεπιθύμητες ενέργειες, παθολογικά ευρήματα κ.α.)

# Κριτήρια Ένταξης

1. οι συμμετέχοντες **άνδρες ή γυναίκες**
2. να ανήκουν στην **Καυκάσια φυλή**
3. να είναι μεταξύ **18 και 55 ετών**
4. καλή **σωματική, ιατρική και διανοητική** κατάσταση
5. να εμφανίζουν φυσιολογική **καρδιαγγειακή κλινική εξέταση**
6. απαιτείται **γραπτή συγκατάθεση**
7. αποχή από την **κατανάλωση αλκοόλ, τροφών ή ποτών που περιέχουν ξανθίνες** για τουλάχιστον **72 ώρες** πριν την χορήγηση
8. κατά προτίμηση **να μην είναι καπνιστές**

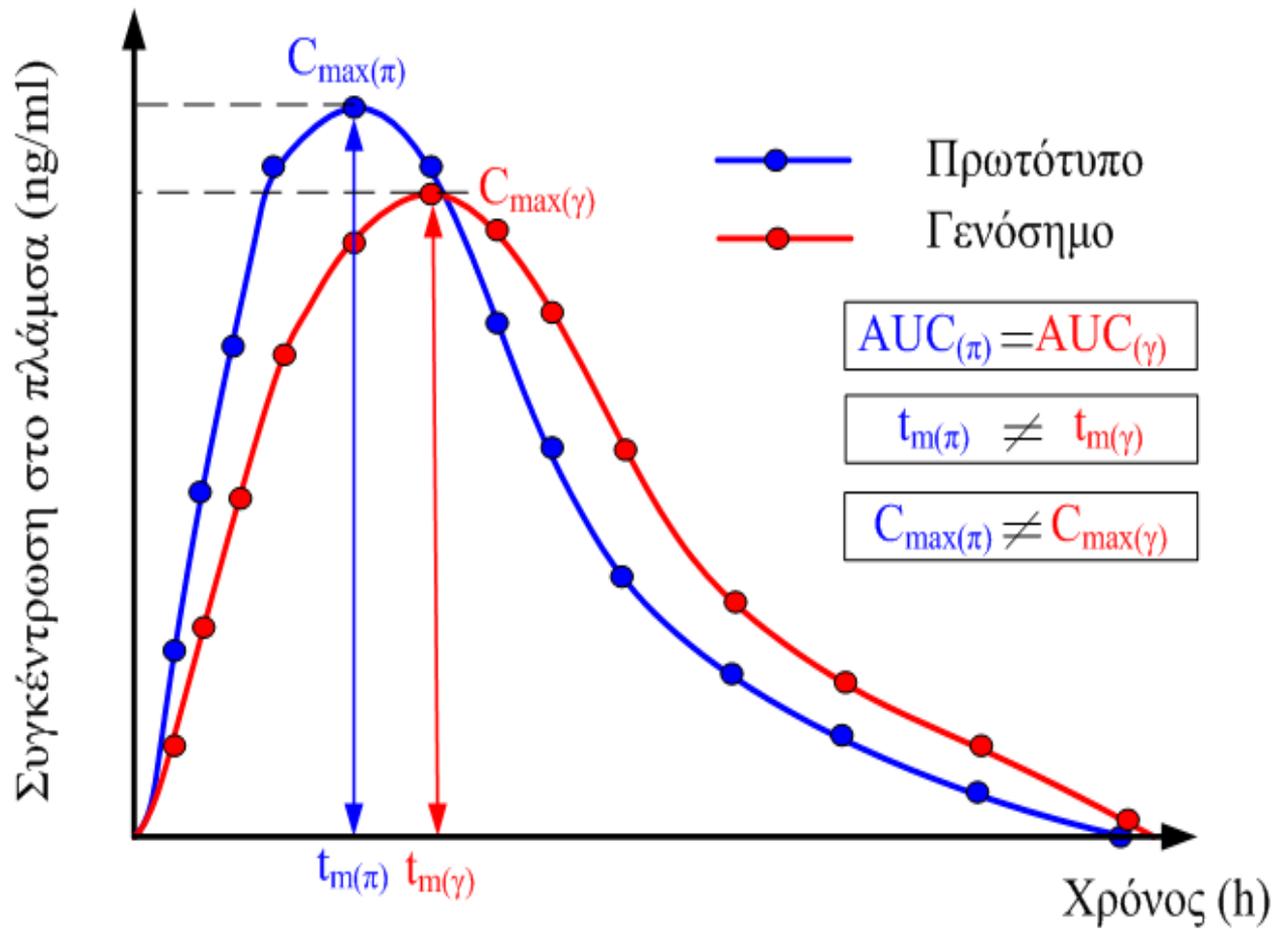
# Κριτήρια Αποκλεισμού

1. συμμετέχοντες με **εθισμό σε φάρμακα** ή υπερβολική χρήση **αλκοόλ, καπνού,** ή χρήση **ναρκωτικών**
2. συμμετέχοντες με **βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό**
3. συμμετέχοντες με ιστορικό σημαντικής **ευαισθησίας ή αλλεργίας**
4. συμμετέχοντες **υπό φαρμακευτική θεραπεία** 15 ημέρες πριν από την έναρξη της μελέτης
5. να μην **έχουν συμμετάσχει σε αιμοδοσία** τους τελευταίους 2 μήνες ή να μην **έχουν συμμετάσχει σε άλλη κλινική μελέτη** 1 μήνα πριν την έναρξη της εν λόγω μελέτης
6. γυναίκες που λαμβάνουν **αντισυλληπτικά στεροειδή**
7. συμμετέχοντες που πάσχουν από **AIDS** ή/και **Ηπατίτιδα (B ή C)**

Τα πειράματα διεξάγονται πάντα με εσωτερική ατομική σύγκριση με τη μέθοδο της **διασταυρούμενης εναλλαγής (cross over)**

Εθελοντής	1. Πειραματική ημέρα	2. Πειραματική ημέρα
1	A	B
2	B	A
3	A	B
4	B	A
5	A	B
6	B	A
7	A	B
8	B	A
9	A	B
10	B	A
11	A	B
12	B	A

Λατινικό τετράγωνο



# Στατιστική εκτίμηση μελέτης βιοϊσοδυναμίας

Εκτιμήσεις βιοϊσοδυναμίας στη **βάση μέσων τιμών** δεν είναι επιστημονικά **αποδεκτές**

Μια κατάλληλη μέθοδος για την κρίση βιοϊσοδυναμίας περιγράφεται με τον υπολογισμό του **στενού εύρους αξιοπιστίας** ή του **1,0 συμμετρικού εύρους** για τις μεμονωμένες τιμές

## Υπολογισμός « στενού εύρους αξιοπιστίας»

**ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΕΤΑΙ:**

- είτε με τη βοήθεια παραμετρικών μεθόδων ανάλυση μεταβλητότητας (ANOVA) ( $AUC_{0 \rightarrow t}$ ,  $C_{max}$ ) μετά λογαριθμητική μορφοποίηση
- είτε με μη παραμετρικές μεθόδους, (Wilcoxon, Pitman) ( $t_{max}$ )

## Υπολογισμός του κατά 1,0 συμμετρικού εύρους

Προτάθηκε από τον **Westlake** ότι το εύρος αξιοπιστίας γύρω από την τιμή 1,0 (100% σχετική βιοδιαθεσιμότητα) πρέπει να είναι συμμετρικό  $\pm 20\%$

- $T/R = 80/100 = 80\%$
- $R/T = 100/80 = 80\%$  (all data expressed as T/R so this becomes  $100/80 = 125\%$ )

Το εύρος αξιοπιστίας, κατά **Westlake**, δίνει την περιοχή που θα βρίσκεται με πιθανότητα **95%**

σε επαναλαμβανόμενους ελέγχους η εκάστοτε υπολογισμένη

**τιμή της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας**  
**(T/R)**

**Όρια αποδεκτής βιοϊσοδυναμίας: 80.00 – 125.00 %**

**Το όριο εμπιστοσύνης (CI 90%) των λόγων των παραμέτρων  $AUC_{0 \rightarrow t}$  και  $C_{max}$ , του ουσιωδώς όμοιου φαρμάκου και του πρωτότυπου, που επεξεργάζονται από το ANOVA test, πρέπει να κυμαίνονται εντός της περιοχής 80 - 125%.**



European Medicines Agency

London, 20 January 2010

Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE**

**4.1.9 Narrow therapeutic index drugs**

In specific cases of products with a narrow therapeutic index, the acceptance interval for **AUC** should be tightened to **90.00-111.11%**. Where **C<sub>max</sub>** is of particular importance for safety, efficacy or drug level monitoring the 90.00-111.11% acceptance interval should also be applied for this parameter. It is not possible to define a set of criteria to categorise drugs as narrow therapeutic index drugs (NTIDs) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID based on clinical considerations.

# Γενόσημα κυκλοσπορίνης (φάρμακο στενού θεραπευτικού)

Κριτήρια αξιολόγησης γενοσήμων στενού θεραπευτικού εύρους:

- ✓ Άδεια κυκλοφορίας (κεντρική, **αποκεντρωμένη**, τοπική)
- ✓ Μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε **υγιείς εθελοντές**
  - Νηστεία και μετά από λήψη τροφής

# Γενοσημα προϊόντα κυκλοσπορινης στην Ελλαδα: **Imunofar**

Κοινοτική αποκεντρωμένη διαδικασία (13-2-2008)

Χώρα αναφοράς: Ηνωμένο Βασίλειο:

Χώρες ενδιαφέροντος: Γερμανία, Ελλάδα, Τσεχία, Σλοβακία

**MHRA:** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.

Είναι ο οργανισμός φαρμάκων στο Ηνωμένο Βασίλειο

Εκδίδει εκθέσεις αξιολόγησης για όλα τα σκευάσματα που απευθύνονται στο κοινό

Safeguarding public health

MHRA

Public Assessment Report

Decentralised Procedure

Capsorin 25mg, soft capsules  
Capsorin 50mg, soft capsules  
Capsorin 100mg, soft capsules

UK/H/0981/001-3/DC  
UK licence no: PL 20117/0036-8

Morningside Healthcare Ltd

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

Cyclosporin A σε μορφή **μικρογαλακτώματος** συσκευασμένη σε  
μαλακά καψάκια - 25mg, 50mg, 100 mg ανά καψάκιο, ως γενόσημη του Neoral®

# Μελέτη βιοϊσοδυναμίας Imunofar® σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας

This was a randomized, open-label, 2-way crossover, bioequivalence study of Capsorin 100mg soft capsules and Neoral 100mg soft gelatine capsules from Novartis Pharma S.A.S., France (Reference) following a 200mg dose in healthy subjects under fasting conditions.



A single oral dose of cyclosporin as 2 x 100mg capsules was administered in each study period under fasting conditions. The treatment phases were separated by a washout period of 14 days. Blood samples were collected prior to study drug administration and 0.333, 0.667, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 6.00, 8.00, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0, and 48.0 hours postdose in each period

Parameters	Test (Cyclosporine (A))			Reference (Neoral (B))		
	Mean	± SD	CV (%)	Mean	± SD	CV (%)
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	4124.94	± 940.73	22.81	4227.06	± 946.34	22.39
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	4257.27	± 983.82	23.11	4370.34	± 997.26	22.82
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1050.17	± 217.96	20.75	1079.25	± 214.48	19.87
Residual area (%)	3.04	± 0.88	29.08	3.18	± 1.26	39.49
T <sub>max</sub> (h)	1.43	± 0.30	21.02	1.48	± 0.48	32.36
T <sub>max</sub> * (h)	1.50	± 0.50	-	1.50	± 0.25	-
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.0578	± 0.0128	22.19	0.0564	± 0.0144	25.59
T <sub>1/2,el</sub> (h)	12.53	± 2.58	20.61	13.03	± 3.11	23.91

Statistical Analysis (Potency corrected)	Ratio (Test/Reference)	90% Geometric CI
AUC <sub>0-t</sub>	90.33%	95.95-102.83
AUC <sub>0-∞</sub>	99.18%	95.79-102.68
C <sub>max</sub>	99.19%	94.17-104.48

# Μελέτη βιοϊσοδυναμίας Imunofar® σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση σίτισης



This was a randomized, open-label, 2-way crossover, bioequivalence study of Capsorin 100mg soft capsules and Neoral 100mg soft gelatine capsules from Novartis Pharma S. A. S., France (Reference) following a 200 mg dose in healthy subjects under fed conditions.

A single oral dose of cyclosporin as 2 x 100mg capsules was administered in each study period under fed conditions. The treatment phases were separated by a washout period of 14 days. Blood samples were collected prior to study drug administration and 0.333, 0.667, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 6.00, 8.00, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0, and 48.0 hours postdose in each period.

Parameters	Test (Cyclosporine (A))			Reference (Neoral (B))		
	Mean	± SD	CV (%)	Mean	± SD	CV (%)
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	3995.82	± 1125.03	28.16	4094.57	± 878.19	21.45
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	4109.72	± 1159.39	28.21	4209.65	± 908.15	21.57
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1069.72	± 407.88	38.13	1020.20	± 321.49	31.51
Residual area (%)	2.78	± 0.76	27.31	2.71	± 0.74	27.28
T <sub>max</sub> (h)	1.65	± 0.80	48.34	1.60	± 0.60	37.62
T <sub>max</sub> * (h)	1.50	± 0.38	-	1.50	± 0.50	-
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.0611	± 0.0229	37.47	0.0611	± 0.0204	33.33
T <sub>1/2,el</sub> (h)	12.25	± 2.70	22.07	12.13	± 2.61	21.54

Statistical Analysis (Potency corrected)	Ratio (Test/Reference)	90% Geometric CI
AUC <sub>0-t</sub>	97.46%	87.81-108.17
AUC <sub>0-∞</sub>	97.53%	87.92-108.20
C <sub>max</sub>	103.75%	87.79-122.61

## Public Assessment Report

### Conclusion

Based on the submitted bioequivalence studies, Ciclosporin 100 mg soft capsules are considered to be bioequivalent to the reference product. Performing the two studies (under fed and fasting conditions) has shown a good comparative in terms of bioequivalence between the test product and the reference product. The design and the method of the studies

#### **RISK BENEFIT ASSESSMENT**

The quality of the products is acceptable and no new preclinical or clinical safety concerns have been identified. The bioequivalence studies support the claim that the applicant's products and the reference products are interchangeable. Clinical experience with ciclosporin is considered to have demonstrated the therapeutic value of the compound. The risk benefit is, therefore, considered to be positive.

## Ποιοτικά Χαρακτηριστικά

«Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του **Imunofar** 25mg - 50mg - 100mg μαλακά καψάκια είναι πλήρως καθορισμένα και ελεγχόμενα»

«Η μέθοδος παραγωγής ήταν η ίδια με το σκεύασμα αναφοράς με ταυτόσημα αποτελέσματα διαλυτότητας και για τις τρεις συσκευασίες»

«Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής (Good Clinical Practice)»

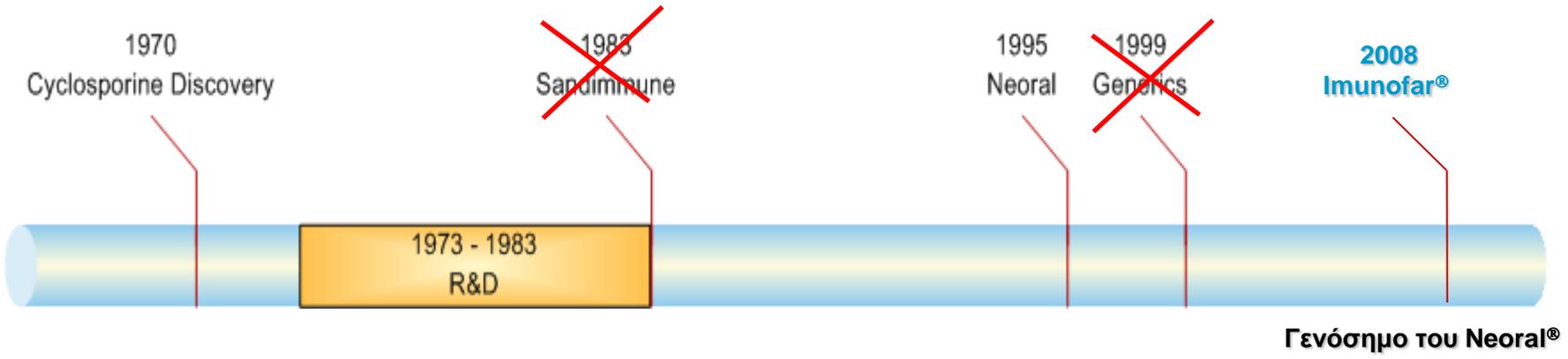
## Τεκμηρίωση

«Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας (υπό νηστεία και μετά από λήψη τροφής) έδειξαν βιοϊσοδυναμία μεταξύ του **Imunofar** και του σκευάσματος αναφοράς»

«Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας υποστηρίζουν τη δυνατότητα **ανταλλαξιμότητας μεταξύ του Imunofar και του σκευάσματος αναφοράς**»

# Από την ανακάλυψη στην αγορά

per os χορήγηση



>4 χρόνια  
κλινική εμπειρία  
στην Ελλάδα

# Γενόσημα κυκλοσπορίνης στην Ελλάδα: Imunofar

Ασθενείς είναι σε θεραπεία με **Imunofar** :

Στη **Γερμανία**, στο **Ηνωμένο Βασίλειο**, στην **Ισπανία**, στην **Πορτογαλία** (2005), Πολωνία, Σλοβακία, Τσεχία, Κροατία + Σε πολλές χώρες της **Λατινικής Αμερικής**

**Imunofar** = κυκλοσπορίνη A γενόσημη του Neoral®



Φαρμακευτικό ισοδύνομο

≡

ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Βιοϊσοδύναμο

≡

Θεραπευτικά ισοδύναμο +  
εναλλάξιμο



Cyclosporin A σε μορφή **μικρογαλακτώματος** συσκευασμένη σε μαλακά καψάκια - 25mg, 50mg, 100mg ανά καψάκιο, όπως το Neoral®



**Ακριβώς τις ίδιες ενδείξεις με το Neoral®**