

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS GENÉRICAS DE FÁRMACOS DE DOSIS CRÍTICA. APLICACIÓN AL CASO DE LA CICLOSPORINA

Pou, L.*, Farmacéutica, Responsable Unidad Monitorización Fármacos; Andrés, I.**, Médico, Asesor Médico; Puig, X.**, Médico, Asesor Médico; Hernández, L.**, Farmacéutica, Técnico de Registros

*Hospital General Universitario Vall d'Hebron. **Novartis Farmacéutica, S. A.

Palabras clave:

Genéricos. Ciclosporina. Monitorización.

Resumen:

La expiración de patentes de algunos fármacos inmunosupresores ha puesto de actualidad el tema de las especialidades farmacéuticas genéricas. La ciclosporina es un fármaco de dosis crítica que presenta un estrecho margen terapéutico, amplia variabilidad intra e interindividual, absorción errática (formulación dependiente) y requiere monitorización de niveles sanguíneos para adecuar la pauta terapéutica a las necesidades del paciente.

En este trabajo se revisan los criterios de equivalencia terapéutica, bioequivalencia, elección de la formulación de referencia y su aplicación a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la ciclosporina.

GENERIC PHARMACEUTICAL SPECIALTIES OF CRITICAL DOSE DRUGS. APPLICATION TO THE CASE OF CYCLOSPORIN

Key words:

Generic drugs. Cyclosporine. Monitoring.

Summary:

The fact that patients of some immunosuppressive drugs will soon expire has brought up the issue of generic pharmaceutical specialties. Cyclosporine a critical-dose drug with a narrow therapeutic index, wide intra and inter-individual variation and erratic absorption (formulation dependent) requi-

res monitorization of blood levels to adjust the dose to the patient's needs.

In this work we review the criteria of therapeutic equivalence, bioequivalence, choice of reference formulation and their applications to the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of cyclosporine.

Farm Hosp 2000;24(6):365-370

INTRODUCCIÓN

La expiración de patentes de algunos fármacos inmunosupresores ha puesto de actualidad el tema de las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) en el tratamiento del trasplante y de las enfermedades autoinmunes. Las EFG deben satisfacer los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que los aplicables al producto original, basándose en criterios técnicos establecidos por las distintas administraciones nacionales e internacionales (1).

La ciclosporina (CsA), uno de los principales fármacos inmunosupresores, presenta un perfil farmacocinético complejo que se traduce en una amplia variabilidad farmacocinética intra e interindividual. La monitorización de los niveles de CsA permite individualizar la pauta posológica con el objeto de mantener las concentraciones sanguíneas dentro del estrecho ámbito terapéutico del fármaco (2). Dado que la CsA es uno de los fármacos de dosis crítica (DC) del que se dispondrá de genéricos en un futuro próximo, la comunidad científica se plantea la idoneidad de las pruebas estándar de bioequivalencia para EFG en medicamentos de estas características (3).

El objetivo de este trabajo es revisar los criterios de equivalencia terapéutica, elección de la formulación de referencia y su aplicación a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la CsA.

Correspondencia: Leonor Pou, Unidad Monitorización Fármacos. Laboratorio de Bioquímica. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. E08035 Barcelona. E-mail: leonor@hg.vhebron.es

Fecha de recepción:

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA Y BIOEQUIVALENCIA

Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes cuando presentan una formulación galénica equivalente (idéntica cantidad de constituyentes en la misma composición química, forma y vía de dosificación, tiempo de desintegración y velocidad de disolución) y sus biodisponibilidades (tasa y extensión) son similares tras la administración en la misma dosis molar (4).

Sin embargo, la bioequivalencia no necesariamente se traduce en equivalencia terapéutica. Los fármacos terapéuticamente (es decir, clínicamente) equivalentes se definen como aquellos que son farmacéuticamente equivalentes y tras la administración de la misma dosis molar sus efectos respecto a eficacia y a seguridad son esencialmente los mismos (5).

Pruebas de bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia se realizan administrando a voluntarios sanos, de forma cruzada y aleatorizada, el producto nuevo y el de referencia y determinando las concentraciones sanguíneas del fármaco en función del tiempo. Se calculan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima ($C_{máx}$) y tiempo en que se produce ésta ($T_{máx}$), como exponentes de la tasa de liberación del fármaco y área bajo la curva (AUC) como indicativo de la biodisponibilidad del mismo. Para algunos productos cuya absorción depende de la dieta deben realizarse estudios en ayunas y en presencia de alimentos (1, 6).

Según las normativas europea y americana (FDA), dos especialidades se consideran bioequivalentes cuando el 90% del intervalo de confianza de la relación entre el logaritmo del AUC del nuevo producto y el de referencia se encuentra dentro del intervalo de 0,80 a 1,25. La normativa europea, a diferencia de la FDA, no especifica los límites para la relación entre las $C_{máx}$, que en el caso de la FDA son los mismos que para el AUC. Las diferencias en $T_{máx}$ se expresan generalmente en términos absolutos y no requieren test estadísticos específicos (7, 8).

Varios autores postulan que los criterios de bioequivalencia deberían ser evaluados, y si es necesario modificados, en los fármacos de DC que reúnen algunas de las siguientes características: estrecho margen terapéutico, alta variabilidad farmacocinética inter e intraindividual, falta de correlación entre la farmacocinética y la farmacodinamia, cinética no lineal, cambios farmacocinéticos al pasar de dosis única a múltiple y formulaciones de liberación retardada. En estos casos sería interesante diferenciar los conceptos de bioequivalencia poblacional e individual; el primer caso hace referencia a la elección de un medicamento genérico o de referencia en tratamientos *de novo*, mientras que el segundo concierne a la conversión de pacientes controlados con el fármaco de referencia a una especialidad genérica (8, 9).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LA CsA

Existen evidencias, derivadas de estudios realizados con las preparaciones de CsA convencional (Sandimmun[®]) y de ciclosporina para microemulsión (Sandimmun Neoral[®]), de que los factores relacionados con la formulación alteran la cinética del fármaco (10). La formulación para microemulsión asegura la liberación rápida de la CsA dentro del tracto gastrointestinal y una presentación más uniforme a la superficie absorbente del intestino delgado. Esto produce una dispersión consistente del fármaco en el tubo digestivo sin la necesidad de emulsificadores adicionales como las sales biliares (11).

Al comparar ambas formulaciones en individuos sanos, la CsA para microemulsión presenta un perfil de absorción lineal más consistente y menos influenciado por la administración concomitante de comida, la $T_{máx}$ reducida y valores de $C_{máx}$ y AUC que oscilan entre un 70 y un 135% más altos que la CsA convencional (12, 13).

De los estudios iniciales realizados en voluntarios sanos se concluyó que un factor de conversión de dosis de 0,6 producía valores similares del AUC al pasar de la formulación convencional a la microemulsión (11). Sin embargo, se apreció que en pacientes trasplantados renales estables este factor era inadecuado y estudios posteriores constataron que las diferencias entre la biodisponibilidad de Sandimmun Neoral[®] y Sandimmun[®] variaban entre grupos poblacionales. En trasplante renal el mantenimiento de la misma dosis de CsA, aunque da lugar a $C_{máx}$ y AUC más elevadas (valores medios de un 37 y un 23%, respectivamente) en microemulsión, produce concentraciones predosis matinales ($C_{mín}$) comparables (14-17). En niños y jóvenes se han observado incrementos superiores de $C_{máx}$ (125%) y AUC (85%) con CsA Neoral[®] (18).

Los parámetros farmacocinéticos de la CsA en microemulsión presentan menor variabilidad intra e interindividual (3-22% frente al 19-45%) y mejor correlación entre $C_{mín}$ y AUC (15, 19). En receptores de trasplante renal de *novo* la relación dosis-nivel se estabiliza antes, permitiendo un mayor control farmacocinético en el postrasplante inicial (16, 17).

Las mayores diferencias entre ambas formulaciones se observan en el postoperatorio inmediato de los pacientes trasplantados hepáticos, que pueden alcanzar niveles sanguíneos adecuados de CsA sin la necesidad de su administración intravenosa. La absorción de CsA en microemulsión es independiente de la presencia de bilis, presentando una biodisponibilidad media del 156% mayor que la convencional (11, 20, 21). En los pacientes con fibrosis quística, pancreatitis o enfermedad de Crohn la conversión a la formulación para microemulsión corrige la malabsorción de la CsA observada en la formulación convencional (11).

CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS DE LA CsA

Lindholm et al (22) demostraron con CsA convencional que la biodisponibilidad es uno de los factores far-

macocinéticos determinantes tanto de la incidencia de rechazo agudo como de la supervivencia del injerto tras el trasplante renal. La incidencia de pacientes libres de rechazo y la supervivencia del injerto a un año aumentaba significativamente cuando la biodisponibilidad era superior al 25%. Otros estudios corroboraron estos datos e identificaron los valores bajos de AUC y de la concentración media de CsA (C_{av}), obtenida al dividir el valor de AUC por el intervalo de dosificación, como los predictores más sensibles de la aparición de rechazo agudo y pérdida del injerto a un año (23-25).

En el rechazo crónico la variabilidad intrapaciente del AUC es un factor de riesgo. Se ha demostrado que los pacientes con un coeficiente de variación de la C_{av} durante el intervalo de dosis superior al 20% presentan un mayor riesgo de incidencia de rechazo crónico (Fig. 1). De hecho, la variabilidad en la biodisponibilidad de la ciclosporina parece contribuir en un 27% al riesgo total de aparición de rechazo crónico (23, 24, 26, 27).

La correlación entre la variabilidad farmacocinética impredecible asociada a una absorción inadecuada y un peor pronóstico clínico también se ha evidenciado en otros tipos de trasplantes. Las fluctuaciones marcadas (superiores a un 40% de coeficiente de variación) en el nivel valle ($C_{mín}$) de ciclosporina durante el período postoperatorio inicial predispone a los receptores de un trasplante de pulmón-corazón a sufrir episodios de rechazo durante el primer mes (28).

Estudios recientes indican que la $C_{máx}$ se correlaciona con el éxito terapéutico en trasplante renal (24), cardíaco (28) y hepático (29). En trasplante hepático el desarrollo de rechazo agudo se ha identificado como factor de riesgo de aparición de rechazo crónico (30). Se ha evidenciado también que los pacientes con mayor $C_{máx}$ (>1.200 ng/ml) o con mayor AUC (>5.050 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{l}$) en el quinto día postrasplante presentan la menor tasa de re-

chazo (28,6 y 33,3%, respectivamente), con la característica adicional de no desarrollar más toxicidad que los pacientes con valores de $C_{máx}$ o AUC menores (31). El hecho de que los pacientes que reciben infusión intravenosa continua de CsA en el postrasplante inmediato evolucionen significativamente peor que los tratados por vía oral revela la importancia de conseguir $C_{máx}$ elevadas (32, 33).

En trasplantados hepáticos tratados con Sandimmun Neoral[®] se ha observado, además, que la correlación entre $C_{máx}$ y la concentración CsA a las dos horas tras la administración (C_2) es excelente a los tres, diez y veintidós días postrasplante, que la C_2 es un buen predictor del AUC y que existe correlación entre las concentraciones de C_2 y la incidencia de rechazo agudo, tal como puede observarse en la figura 2 (29).

La monitorización de la $C_{mín}$ de CsA se mantiene como estándar en el manejo práctico del paciente trasplantado a pesar de que la concentración predosis no es un indicador adecuado de la exposición total del fármaco (34). La correlación entre $C_{mín}$ y AUC ha mejorado en la CsA en microemulsión ($r = 0,80$), pero la adopción de métodos con determinación de dos o más concentraciones de CsA a determinados tiempos postdosis permiten mejorar la predicción de la exposición total. Las estrategias de muestreo limitado que combinan las concentraciones de CsA a las cero y dos horas o a las dos y seis horas parecen ser las más adecuadas (35). En trasplante hepático la determinación de un solo nivel (dos horas) podría ser una alternativa válida a la monitorización convencional en ciertas situaciones clínicas (26, 27).

Eficacia clínica y efectos secundarios

La farmacocinética mejorada de la CsA para microemulsión ha planteado la posibilidad de que sea más

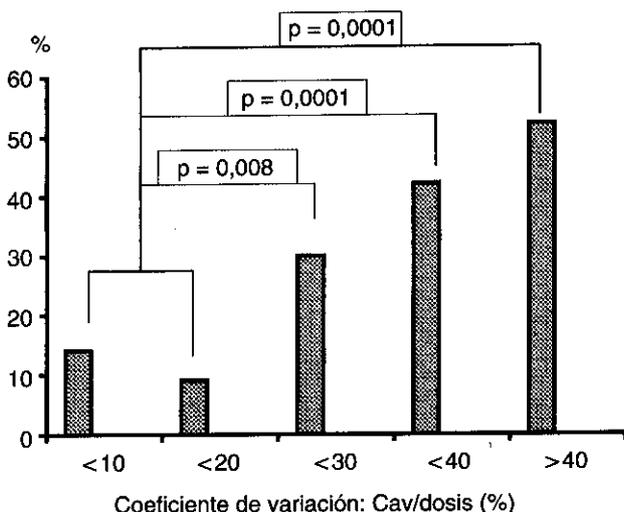


Figura 1.—Impacto de la variabilidad intrapaciente de la C_{av} /dosis de la ciclosporina sobre la incidencia de rechazo crónico (27). C_{av} : concentración media de ciclosporina.

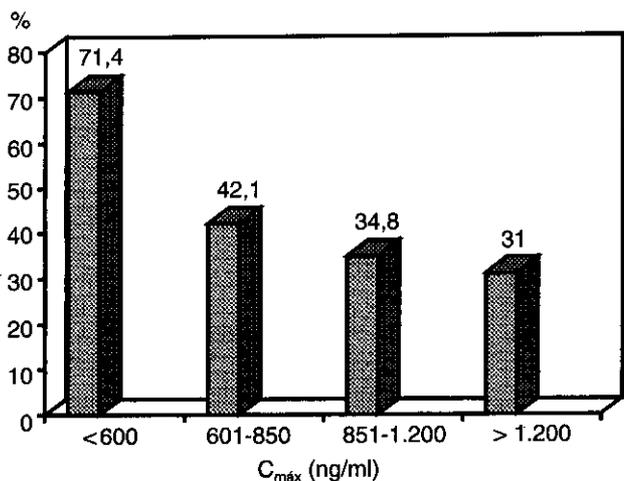


Figura 2.—Relación entre la $C_{máx}$ de la ciclosporina para microemulsión (Sandimmun Neoral[®]) y la incidencia de rechazo agudo en trasplante hepático (29). $C_{máx}$: concentración sanguínea máxima.

efectiva que la formulación convencional en la prevención del rechazo en pacientes trasplantados. Aunque no se han encontrado diferencias respecto a la supervivencia del injerto y del paciente, los resultados son mejores cuando rechazo agudo, pérdida del injerto y del paciente se utilizan como una variable combinada (probabilidad estimada de 54% frente a 38%, respectivamente) (17).

Los resultados de un metaanálisis realizado a partir de los datos de más de 7.000 pacientes sometidos a trasplante renal y hepático, estables y de *novo*, indican menor incidencia de rechazos al administrarse de *novo* y tendencia a presentar menor número de efectos adversos (36).

En 1995, con motivo de la sustitución de Sandimmun® por Sandimmun Neoral® en España, se inició un estudio farmacoepidemiológico multicéntrico de conversión (factor 1:1) en el que participaron 1.345 pacientes trasplantados renales y 296 trasplantados hepáticos. Todos los pacientes fueron sometidos a ciclosporinemias de control en los días siete y treinta postconversión, repitiéndose la determinación en el catorce día postconversión en caso de producirse modificaciones de dosis. Los resultados fueron semejantes en ambos tipos de trasplante: menor dosis de CsA con la formulación Neoral® al mes de la conversión y efectos adversos comparables e incluso menores en el trasplante renal (37-39).

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE CsA

La introducción de la CsA para microemulsión (Sandimmun Neoral®) que no cumple los criterios de equivalencia respecto a la convencional (Sandimmun®) ha puesto de manifiesto la importancia de la formulación en su perfil farmacocinético y farmacodinámico (40). La FDA en su nuevo esquema de clasificación biofarmacéutica cataloga la CsA como fármaco clase IV (baja solubilidad y permeabilidad), que es considerada la que presenta más dificultades desde el punto de vista de la formulación (41). Dado que la absorción de la CsA es máxima en el yeyuno y prácticamente inexistente en el colon, Barr (42) postula que el tiempo del tránsito intestinal es uno de los principales determinantes de su biodisponibilidad. Los pacientes con tiempo reducido serían más sensibles a cambios en la liberación del fármaco de su forma farmacéutica.

Los criterios actuales de bioequivalencia asumen que las variabilidades intraindividuales de un fármaco son iguales y que la población estudiada es homogénea, representativa y predictiva de otros pacientes (18). En base a la experiencia adquirida, es evidente que el razonamiento es erróneo en el caso de la CsA y otros fármacos de DC. Es posible que dos formulaciones sean bioequivalentes en la población general, pero no en subgrupos con características fisiopatológicas distintas (42).

Recientemente la FDA ha propuesto realizar diseños cruzados dobles en los fármacos de DC (43). La administración de fármaco de referencia y genérico un mínimo de dos veces por paciente permitiría conocer la bioequivalencia poblacional (diferencias entre los valores

de bioequivalencia) y la bioequivalencia individual (diferencias en la variabilidad intraindividual e interacciones sujeto-formulación). Aunque el protocolo no está aprobado, ha recibido el apoyo de la National Kidney Foundation (43) y se discute en el European Committee of Proprietary Medicinal Products (44). La bioequivalencia poblacional indicaría idoneidad de prescripción, en cuanto a elección entre dos productos al inicio de la terapia. Los criterios de bioequivalencia individual serían aplicables en la conversión de pacientes tratados y estabilizados previamente con un fármaco de referencia (45). Johnston et al ponen de relieve que los criterios de conversión deberían asegurarse en el tiempo. Existen estudios que indican una deriva en la bioequivalencia a medida que las formulaciones genéricas aumentan y que puede perderse hacia la séptima formulación (46).

Dado que la CsA para microemulsión ha presentado mejoras evidentes respecto a la formulación convencional, debería ser utilizada como formulación de referencia en los estudios de bioequivalencia y de equivalencia terapéutica (7).

CONCLUSIONES

La CsA es un fármaco de DC que presenta un estrecho margen terapéutico, amplia variabilidad intra e interindividual, absorción errática (formulación dependiente) y requiere monitorización de niveles sanguíneos para adecuar la pauta terapéutica a las necesidades del paciente. La introducción de la CsA para microemulsión ha puesto de manifiesto la importancia de la formulación en la cinética y la dinámica del fármaco.

Las normativas internacionales deberían incluir los diseños replicados para estimar la variabilidad intrapaciente y detectar las interacciones sujeto-formulación. Asimismo, las diferentes subpoblaciones (trasplante renal, hepático, síndrome de malabsorción, etc.) en las que se ha detectado un comportamiento diferenciado de la CsA deberían incluirse en los estudios de equivalencia terapéutica. En cualquier caso, los niveles sanguíneos de CsA deberían monitorizarse estrechamente tras la conversión a un fármaco genérico.

Para fármacos de DC los estudios de bioequivalencia deberían complementarse con los de equivalencia terapéutica. En el caso de la CsA la formulación para microemulsión debería ser utilizada como referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carné X, Díez M, García-Alonso F. Las especialidades farmacéuticas genéricas en España. *Medicina Clínica (Barc)* 1998;112:337-9.
2. Lindholm A. Cyclosporine A: clinical experience and therapeutic drug monitoring. *Therap Drug Monit* 1995;17:631-7.
3. Benet LZ. Relevance of pharmacokinetics in narrow therapeutic index drugs. *Transplant Proc* 1999; 31:1642-4.

4. Moultsource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series No. 863. Thirty-fourth Report. Geneva: World Health Organization, 1996; Annex 9: 114-40.
5. Olyaei AJ, De Mattos AM, Bennett WM. The impact of generic drugs on the cost of transplantation medical care. *Transplant Proc* 1999;31(Supl 3A):31-4S.
6. Meyer GF. History and regulatory issues of generic drugs. *Transplant Proc* 1999;31(Supl 3A):10-2S.
7. Johnston A, Keown PA, Holt DW. Simple bioequivalence criteria: are they relevant to critical dose drugs? Experience gained from cyclosporine. *Ther Drug Monit* 1997;19:375-81.
8. Christians U. Generic immunosuppressants: the european perspective. *Transplant Proc* 1999;31(Supl 3A): 19-22S.
9. Benet LZ. Understanding bioequivalence testing. *Transplant Proc* 1999;31(Supl 3A):7-9S.
10. Johnston A, Holt DW. Generic substitution for cyclosporine: what should we be looking for in new formulations? *Transplant Proc* 1998;30:1652-3.
11. Levy GA. Neoral in liver transplantation. *Transplant Proc* 1996;28:2225-8.
12. Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, et al. Influence of fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a cross-over comparison with the market formulation. *Pharmaceut Res* 1994;11:151-5.
13. Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, et al. Improved dose-linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *Pharmaceut Res* 1994;11:301-4.
14. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, et al. Reduced inter and intrasubject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 1995;59:505-11.
15. Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, et al. Within-day consistency in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 1994;16:232-7.
16. Kovarik JM, Mueller EA, Richard F, et al. Evidence for earlier stabilization of cyclosporine pharmacokinetics in *de novo* renal transplant patients receiving a microemulsion formulation. *Transplantation* 1996; 62:759-63.
17. Keown P, Niese D, on behalf of the International Sandimmun Neoral Study Group. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in *de novo* renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54:938-44.
18. Castañeda-Hernández G, Pérez-Urizar J, Medeiros M. Current bioequivalence criteria are adequate for oral cyclosporin A formulations? *Ther Drug Monit* 20: 722-3.
19. Mueller EA, Kovarok JM, Van Bree JB, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a microemulsion formulation of cyclosporine in renal allograft recipients a concentration controlled comparison with the commercial formulation. *Transplantation* 1994; 57:1178-82.
20. Mueller EA, Kallay Z, Kovarik J, et al. Bile-independent absorption of cyclosporine from a microemulsion formulation in liver transplant patients. *Transplantation* 1995;60:515-7.
21. Winkler M, Haller GW, Oldhafer K, et al. Cyclosporine new oral formulation for early oral immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1997;29:544-6.
22. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:205-18.
23. Kahan BD. Neoral™ addresses two limitations of existing cyclosporine formulations: limited and variable absorption. En: Cedars Knoll NJ. Neoral: the new microemulsion formulation of cyclosporine. World Medical Press 1995(special report):12-8.
24. Kahan BD, Welsh M, Schoenberg L, et al. Variable oral absorption of cyclosporine. A biopharmaceutical risk factor of chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1996;62:599-606.
25. Senel MF, Van Buren CT, Welsh M, et al. Impact of early cyclosporine average blood concentration on early kidney transplant failure. *Transplant Internat* 1998;11:46-52.
26. Keown P, Kahan BD, Johnston A, et al. Optimization of cyclosporine therapy with new therapeutic drug monitoring strategies: report from The International Neoral® TDM Advisory Consensus Meeting (Vancouver, November 1997). *Transplant Proc* 1998;30: 1-10.
27. Kahan B. Pharmacokinetics of cyclosporine formulations and their relationship to clinical outcomes. *Focus Med* 1998;13:3-6.
28. Parry G, Holt ND, Hasan A, et al. Use of intravenous cyclosporine immediately post transplant: an audit of continuous 24 hour intravenous infusion versus twice daily 6 hourly infusion. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:96(Abs 224).
29. Grant DR, Kneteman NM, Tchervenkov JI, et al. Peak cyclosporine levels correlate with freedom from liver graft rejection: results of a prospective, randomized comparison of Neoral and Sandimmune for liver transplantation. *Transplantation* 1999;67:1133-7.
30. Soin AS, Rasmussen A, Jamieson NV, et al. CsA levels in the early posttransplant period - predictive of chronic rejection in liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:1119-23.
31. Levy G, Canadian Liver Transplant Study Group. Importance of cyclosporine pharmacokinetics to clinical outcomes after liver transplantation. *New Dimensions in Transplantation. Weaving the Future. Florence; 1998 (Abs).*
32. Hemming AW, Greig PD, Catral MS, et al. A microemulsion of cyclosporine without intravenous cyclosporine in liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1798-802.
33. Levy GA, Rasmussen A, Mayer AD, et al. Neoral in *de novo* liver transplantation: adequate immunosup-

- pression without intravenous cyclosporine. *Liver Transplant Surg* 1997;3:571-7.
34. Grevel J. Area-under-the curve versus trough level monitoring of cyclosporine concentration. Critical assessment of dosage adjustment practices and measurement of clinical outcome. *Ther Drug Monit* 1993; 15:448-91.
 35. Amante AJ, Kahan BD. Abbreviated AUC strategy for monitoring cyclosporine microemulsion therapy in the immediate posttransplant period. *Transplant Proc* 1996;28:2162-3.
 36. Mirza DF, Gunson BK, Soonawalla Z, et al. Reduced acute rejection after liver transplantation with Neoral-based triple immunosuppression. *Lancet* 1997;349:701-2.
 37. Bilbao I, Parrilla P, Rimola A, et al. Improvement in correlation between oral dose of cyclosporine and cyclosporinemia after substitution of conventional cyclosporine by Neoral cyclosporine in 296 liver transplant patients. *Transplant Proc* 1998;30:1833-7.
 38. Gentil MA, Gómez P, Errasti P, et al. Improvement of correlation between oral dose of cyclosporine and cyclosporinemia after substitution of cyclosporine standard presentation by cyclosporine microemulsion one, in 1345 patients with kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1658-9.
 39. Errasti P, Gentil MA, Gómez-Ullate P, et al. Mejoría en la correlación dosis-niveles sanguíneos de ciclosporina (CyA) tras la conversión de Sandimmun a Neoral en 1345 pacientes con trasplante renal. XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, Sevilla. *Nefrología* 1998;18(Supl 3):Abs 314.
 40. Kahan BD. Recommendations concerning the introduction of generic formulations of cyclosporine. *Transplant Proc* 1999;31:1634.
 41. Lipka E, Amidon GL. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *J Controlled Release* 1999;62:41-9.
 42. Barr WH. Scientific and professional concerns regarding product interchange and subsequent monitoring of cyclosporine and other critical dose drugs. *Transplant Proc* 1999;31:1645-8.
 43. Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, et al. Drug substitution in transplantation: A national kidney foundation white paper. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:389-97.
 44. Canafax DM, Irish WD, Moran HB, et al. An individual bioequivalence approach to compare the intra-subject variability of two ciclosporin formulations, SangCyA and Neoral. *Pharmacol* 1999;59:78-88.
 45. Barr WH. Cyclosporine: the case for expanding bioequivalence criteria to include measures of individual bioequivalence in relevant population subsets. *Transplant Proc* 1999;31(Supl 3A):25-30S.
 46. Johnston A, Holt DW. Bioequivalence criteria for cyclosporine. *Transplant Proc* 1999;31:1649-53.