

Vurdering av byttbarhet Nordimet og Methotrexate Orion

Preparat (generika)	Generika: Nordimet injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn 25 mg/ml Generika: Methotrexate Orion injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 25 mg/ml	
ATC-kode	L04AX03	
Søkergrunnlag generisk	Nordimet	Methotrexate Orion
	Art. 10(3) hybrid søknad	Art. 10(1) generisk søknad
Bioekvivalensstudier	<i>The MTX 25mg/mL solution for injection has been developed as a hybrid generic product with reference to both an authorised injection (originator). Thus, the Applicant has not conducted any new clinical efficacy/safety studies. According to the relevant Guidelines, the applied formulation can be considered bioequivalent with the reference one without any in vivo studies.</i>	<i>No bioequivalence study has been submitted. The applied product is intended for parenteral use (subcutaneous and intramuscular). According to the Guideline on the investigation of Bioequivalence (CHMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) no bioequivalence studies are required, if the test product is of the same type of solution (aqueous or oily), contains the same concentration of the same active substance and the same excipients in similar amounts as the medicinal product currently approved.</i>
Indikasjon / pasientgruppe	Identisk indikasjon for begge generika: <ul style="list-style-type: none"> - Aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter - Polyartritt-former av alvorlig, aktiv juvenil idiopatisk artritt (JIA), når respons på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) ikke har vært tilstrekkelig - Alvorlig vedvarende invalidiserende psoriasis, som ikke responderer tilstrekkelig på andre behandlingsformer som fototerapi, psoralener og ultrafiolett A (PUVA) og retinoider, samt alvorlig psoriatisk artritt hos voksne pasienter 	
Kvalitativ sammensetning	Identisk sammensetning for begge generika: <ul style="list-style-type: none"> - Natriumklorid - Natriumhydroksid (til pH-justering) - Vann til injeksjonsvæsker 	
Farmakologiske egenskaper (tatt fra SPC)	<i>Farmakoterapeutisk gruppe:</i> Andre immunsuppressive midler.	

	<p><i>Farmakodynamiske egenskaper:</i> Metotreksat er en folsyreantagonist som tilhører klassen med cytotoksiske virkestoffer kjent som antimetabolitter. Den virker ved kompetitiv hemning av enzym-dihydrofolatreduktasen, og hemmer slik DNA-syntese. Det er ennå ikke fastslått om effektiviteten av metotreksat, ved behandling av psoriasis, psoriasis arthropatica og kronisk polyartritt, skyldes en antiinflammatorisk eller immunsuppressiv effekt eller ikke, og i hvilken grad en metotreksatindusert økning i ekstracellulær adenosin-konsentrasjon på inflammasjonssteder bidrar til disse effektene.</p> <p><i>Farmakokinetiske egenskaper:</i> Ved administrasjon i lave doser (7,5 mg/m² til 80 mg/m² BSA), har metotreksat en gjennomsnittlig biotilgjengelighet på omtrent 70 %, selv om betydelige inter-/ og intra-subjekt-variasjoner er mulige (25-100 %). Topp plasmakonsentrasjoner oppnås innen 1-2 timer. Subkutan, intravenøs og intramuskulær administrasjon demonstrerte lignende biotilgjengelighet. Omtrent 50 % av metotreksat er bundet til serumproteiner. Ved distribusjon til kroppsvev kan det finnes høye konsentrasjoner i lever, nyre og milt i form av polyglutamater, som kan opprettholdes i uker eller måneder. Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 6-7 timer, og viser betydelige variasjoner (3-17 timer). Omtrent 10 % av den administrerte metotreksaten er metabolisert intrahepatisk. Den viktigste metabolitten er 7-hydroksymetotreksat. Ekskresjon finner sted, hovedsakelig i uendret form, primært renalt via glomerulær filtrasjon og aktiv sekresjon i den proksimale tubulus. Omtrent 5-20 % av metotreksat og 1-5 % av 7-hydrometotreksat elimineres via gallen.</p>	
Vurdering i Assessment Report	<p>Nordimet</p> <p><i>The benefit-risk of the present application is considered positive for the proposed indications, based also on the extensive amount of information collected for methotrexate in these indications since initially approved.</i></p>	<p>Methotrexate Orion</p> <p><i>The quality of the generic product, Methotrexate Orion, is found adequate. There are no objections to approval of Methotrexate Orion, from a non-clinical and clinical point of view. The product information is acceptable. The application is therefore recommended for approval.</i></p>
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	<p>Søkergrunnlag 10(3) – hybrid søknad (Nordimet) og 10(1) – generisk søknad (Methotrexate Orion). Bioekvivalens er ikke vist, men det er heller ikke et krav iht. <i>Guideline on the investigation of Bioequivalence</i> (CHMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) ettersom preparatene er beregnet for parenteral bruk (enten s.c.</p>	

	eller i.m.). Begge generika inneholder samme aktive substans og de samme hjelpestoffene. Administrering bør rutinemessig gjøres av helsepersonell, men kan i spesielle tilfeller delegeres til pasienten. ATC-kode og søkergrunnlag for Nordimet krever at saken sendes på høring før eventuelt opptak på byttelisten, jf. Byttegruppens retningslinjer.
--	--