



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/474474/2015  
EMA/H/C/000555

## EPAR-samenvatting voor het publiek

---

# Orfadin

## nitisinone

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Orfadin. Het geeft uitleg over de aanpak van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) bij de beoordeling van het geneesmiddel, een proces dat tot doel heeft een positief advies voor vergunningverlening en aanbevelingen voor de gebruiksvoorwaarden van Orfadin vast te stellen.

### Wat is Orfadin?

Orfadin is een geneesmiddel dat de werkzame stof nitisinone bevat. Het is verkrijgbaar in de vorm van capsules (2 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg) en als suspensie (4 mg/ml), in te nemen via de mond.

### Wanneer wordt Orfadin voorgeschreven?

Orfadin wordt gebruikt voor de behandeling van erfelijke tyrosinemie type 1 (HT-1). Dit is een zeldzame ziekte waarbij het lichaam niet in staat is het aminozuur tyrosine volledig af te breken, zodat giftige stoffen gevormd worden die ernstige leverproblemen en leverkanker veroorzaken. Orfadin wordt gebruikt in combinatie met een dieet dat arm is aan de aminozuren tyrosine en fenylalanine. Deze aminozuren komen gewoonlijk voor in eiwitten in voedsel en dranken.

Aangezien het aantal patiënten met HT-1 klein is, wordt de ziekte als 'zeldzaam' beschouwd, en werd Orfadin op 29 december 2000 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame ziekten).

Dit geneesmiddel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.

### Hoe wordt Orfadin gebruikt?

De behandeling met Orfadin moet worden gestart en gevolgd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met HT-1. Met de behandeling moet zo vroeg mogelijk worden begonnen en de dosering moet worden aangepast overeenkomstig de respons en het lichaamsgewicht van de patiënt.

---

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom

Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555

Send a question via our website [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

An agency of the European Union



De aanbevolen aanvangsdosis is 1 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag, verdeeld over twee doses. De capsule wordt gewoonlijk in zijn geheel doorgeslikt, maar mag onmiddellijk vóór inname worden geopend en de inhoud opgelost in een kleine hoeveelheid water of flesvoeding. De orale oplossing is bedoeld voor kinderen die moeite hebben om capsules door te slikken.

Orfadin is bedoeld voor langdurig gebruik. De patiënten moeten minstens om de zes maanden worden gecontroleerd.

## **Hoe werkt Orfadin?**

Tyrosine wordt in het lichaam afgebroken door een aantal enzymen. Patiënten met HT-1 missen een van deze enzymen en daardoor wordt tyrosine in hun lichaam niet op de juiste wijze geëlimineerd, maar omgezet in schadelijke stoffen. De werkzame stof in Orfadin, nitisinone, blokkeert een enzym dat tyrosine omzet in schadelijke stoffen. Aangezien er echter tyrosine in het lichaam achterblijft tijdens de behandeling met Orfadin, moeten patiënten een speciaal dieet volgen dat arm is aan tyrosine. Dit dieet moet eveneens arm zijn aan fenylalanine, aangezien dit in het lichaam wordt omgezet in tyrosine.

## **Hoe is Orfadin onderzocht?**

De omvangrijkste studie naar Orfadin werd uitgevoerd onder 257 patiënten in 87 verschillende ziekenhuizen in 25 landen als onderdeel van een 'compassionate use'-programma. Dit is een programma waarbij artsen voor een van hun patiënten een geneesmiddel kunnen vragen voordat dat geneesmiddel volledig goedgekeurd is. In de studie werd de werkzaamheid van Orfadin onderzocht in termen van overleving. De werkzaamheid werd vergeleken met in medische tijdschriften gepubliceerde verslagen waarin de overlevingskansen worden beschreven voor patiënten met HT-1 die uitsluitend werden behandeld met een speciaal dieet.

## **Welke voordelen bleek Orfadin tijdens de studies te hebben?**

Het belangrijkste voordeel van Orfadin ligt in het sterk verlengen van de levensverwachting. Een baby van minder dan 2 maanden met HT-1 zou bijvoorbeeld met een dieet alleen normaal gezien een kans van 28% hebben om de leeftijd van vijf jaar te bereiken. Met een aanvullende Orfadin-behandeling neemt de kans op overleving toe tot 82 %. Hoe vroeger de behandeling wordt gestart, hoe beter de overlevingskansen zijn.

## **Welke risico's houdt het gebruik van Orfadin in?**

Behandeling met Orfadin leidt tot hoge tyrosineconcentraties in het bloed (door de manier waarop het geneesmiddel werkt); deze bijwerking wordt waargenomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten. Andere bijwerkingen die vaak worden waargenomen (bij 1 tot 10 op de 100 patiënten) zijn trombocytopenie (lage aantallen bloedplaatjes), leukopenie (lage aantallen witte bloedcellen), granulocytopenie (lage aantallen granulocyten, een bepaald type witte bloedcel), conjunctivitis (ontsteking van het membraan waarmee het ooglid is gevoerd), vertroebeling van het hoornvlies (witte vlekken op het hoornvlies, de doorzichtige laag boven op de pupil), keratitis (ontsteking van het hoornvlies), lichtschuwheid (overgevoeligheid van de ogen voor licht) en pijn in de ogen. Veel van deze bijwerkingen kunnen het gevolg zijn van hoge tyrosineconcentraties, veroorzaakt doordat patiënten niet de juiste voedingsstoffen eten. Lees de bijsluiters voor het volledige overzicht van alle bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor Orfadin.

## **Waarom is Orfadin goedgekeurd?**

Het CHMP heeft opgemerkt dat Orfadin een doelmatige behandeling tegen HT-1 lijkt te bieden, met name indien vroeg met de behandeling wordt gestart, voordat de lever van de patiënt te zeer beschadigd is. Orfadin geeft patiënten ook betere resultaten dan de in de literatuur gerapporteerde resultaten voor patiënten die uitsluitend een dieet volgen. Daarom heeft het CHMP geconcludeerd dat de voordelen van Orfadin groter zijn dan de risico's en heeft het geadviseerd een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van dit middel.

Orfadin was oorspronkelijk goedgekeurd onder 'uitzonderlijke omstandigheden' omdat de aandoening zeldzaam is en daardoor op het moment van goedkeuring slechts beperkte informatie beschikbaar was. Aangezien de firma de gevraagde bijkomende informatie heeft ingediend, werden de 'uitzonderlijke omstandigheden' op 21 september 2009 opgeheven.

## **Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Orfadin te waarborgen?**

Om een zo veilig mogelijk gebruik van Orfadin te waarborgen, is een risicobeheerplan opgesteld. Op basis van dit plan is in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van Orfadin veiligheidsinformatie opgenomen, onder andere over de gepaste voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten moeten nemen.

## **Overige informatie over Orfadin**

De Europese Commissie heeft op 21 februari 2005 een in de hele Europese Unie geldige vergunning voor het in de handel brengen van Orfadin verleend.

Het volledige EPAR voor Orfadin is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Orfadin.

De samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Orfadin is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation).

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 05-2015.