



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/229443/2018
EMA/H/C/002311

Votubia (*everolimus*)

En oversigt over *Votubia*, og hvorfor det er godkendt i EU

Hvad er *Votubia*, og hvad anvendes det til?

Votubia er et lægemiddel til behandling af følgende godartede (ikkekræft) tumorer forårsaget af den genetiske sygdom tuberøs sklerose:

- subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA), som er en godartet tumor i hjernen. Lægemidlet anvendes til voksne og børn, hvis hjernetumor ikke kan fjernes ved et kirurgisk indgreb
- renal angiomyolipoma, som er en godartet tumor i nyrerne. Lægemidlet anvendes til voksne, der har risiko for at få komplikationer, men som ikke har tvingende behov for et øjeblikkeligt indgreb.

Lægemidlet bruges også som tillægsbehandling hos patienter fra toårsalderen, der lider af anfald som følge af tuberøs sklerose, og som ikke har reageret positivt på andre behandlinger. *Votubia* bruges til behandling for partielle anfald (anfald, der begynder i en bestemt del af hjernen) med eller uden sekundær generalisering (hvor anfaldet efterfølgende spreder sig til hele hjernen).

Votubia indeholder det aktive stof everolimus.

Tuberøs sklerose er sjælden, og *Votubia* blev udpeget som "lægemiddel til sjældne sygdomme" den 4. august 2010.

Hvordan anvendes *Votubia*?

Behandlingen med *Votubia* skal indledes af en læge med erfaring i behandling af tuberøs sklerose og overvågning af lægemiddelindholdet i blodet. Det fås som tabletter (2,5 mg, 5 mg og 10 mg) og som dispergible tabletter (2 mg, 3 mg og 5 mg) og indtages gennem munden én gang om dagen på samme tid hver dag, konsekvent enten sammen med eller uden mad.

I forbindelse med SEGA og brug som tillægsbehandling for anfald afhænger startdosen af legemsoverfladen (beregnet ud fra patientens højde og vægt) og patientens alder, men lægen vil tilpasse dosen på grundlag af indholdet af lægemidlet i patientens blod, og alt efter hvor godt patienten tolererer lægemidlet.

Hos patienter med renal angiomyolipoma er den anbefalede dosis 10 mg én gang dagligt. Hvis patienten oplever svære bivirkninger, kan det være nødvendigt, at lægen nedsætter dosis eller afbryder behandlingen midlertidigt.



Det kan være nødvendigt at nedsætte startdoser eller undgå behandling hos patienter med nedsat leverfunktion afhængigt af tilstandens sværhedsgrad, patientens alder og den sygdom, der behandles for. Ved brug sammen med andre lægemidler, f.eks. som tillægsbehandling for anfald, kan doseringen også blive påvirket af de andre lægemidler, der tages.

For mere information om brug af Votubia, se indlægssedlen eller kontakt lægen eller apotekspersonalet.

Hvordan virker Votubia?

Det aktive stof i Votubia, everolimus, er et antitumorlægemiddel, der fungerer ved at blokere et enzym kaldet mTOR ("mammalian target of rapamycin" - mål for rapamycin hos pattedyr), der har øget aktivitet i tumorceller hos patienter med SEGA eller renal angiomyolipoma. Everolimus binder sig i kroppen først til et protein kaldet FKBP-12, der findes i cellerne, hvorved det danner et "kompleks". Dette kompleks hæmmer derefter mTOR. Da mTOR medvirker ved reguleringen af cellernes deling og blodkarrenes vækst, forhindrer Votubia kræftcellerne i at dele sig og nedsætter deres blodforsyning. mTOR menes også at virke mod de anfald, der indtræffer hos patienter med tuberøs sklerose, men det vides ikke med sikkerhed, hvordan lægemidlet forhindrer dem.

Hvilke fordele viser studierne, at der er ved Votubia?

Votubia har vist sig at være effektivt til behandling af patienter med SEGA og renal angiomyolipoma, idet tumorerne skrumpede i størrelse. Det har også vist sig effektivt til at mindske partielle anfald forbundet med tuberøs sklerose.

SEGA

For SEGA forårsaget af tuberøs sklerose er Votubia blevet undersøgt i ét hovedstudie med 28 voksne og børn på tre år og derover. Virkningen blev hovedsageligt målt på, hvor meget patientens primære hjernetumor var skrumpet efter seks måneders behandling. Den primære hjernetumor skrumpede til halv størrelse hos ca. 30 % af patienterne og med omkring en tredjedel hos ca. 70 % af patienterne. Det andet studie omfattede 117 patienter (herunder 20 børn under 3 år). Votubia blev i den forbindelse sammenlignet med placebo (en uvirksom behandling). Virkningen blev hovedsageligt målt på andelen af patienter, der reagerede positivt på behandlingen, og hvis hjernetumor skrumpede til mindst halv størrelse efter seks måneders behandling. Dette var tilfældet hos 35 % af de patienter (27 ud af 78 patienter), der blev behandlet med Votubia, sammenlignet med ingen ud af de 39 patienter, der fik placebo.

Renal angiomyolipoma

Til behandling af renal angiomyolipoma forårsaget af tuberøs sklerose er Votubia blevet sammenlignet med placebo i et studie, der omfattede 118 voksne. Virkningen blev hovedsageligt målt på andelen af patienter, der reagerede positivt på behandlingen, og hvis nyretumor skrumpede til mindst halv størrelse. Dette var tilfældet hos 42 % af de patienter (33 ud af 79), der blev behandlet med Votubia, sammenlignet med ingen ud af de 39 patienter, der fik placebo.

Partielle anfald

Fordelene ved Votubia som en tillægsbehandling for partielle anfald forbundet med tuberøs sklerose, der ikke i tilstrækkelig grad er blevet reguleret med andre behandlinger, er blevet påvist i ét hovedstudie. Den omfattede 366 voksne og børn på 2 år og derover. To forskellige doseringer som led

i tillægsbehandling med Votubia (tilrettelagt med henblik på højere eller lavere indhold i blodet) blev sammenlignet med placebo. Før behandlingen havde patienterne i gennemsnit 16-17 anfald om ugen. En reduktion af anfaldene på mindst 50 % blev anset for at være en positiv reaktion. En positiv reaktion sås hos 28 % (33 ud af 117 patienter) i gruppen med lavere indhold i blodet og hos 40 % (52 ud af 130 patienter) i gruppen med højere indhold i blodet, sammenlignet med 15 % (18 ud af 119) af de patienter, der fik placebo. Samlet set havde de patienter, der fik Votubia, en reduktion af anfaldshyppigheden under behandlingen på henholdsvis 29 % og 40 %, sammenlignet med en reduktion på 15 % hos dem, der fik placebo.

Hvilke risici er der forbundet med Votubia?

De hyppigste bivirkninger ved Votubia (som optræder hos flere end 1 ud af 10 patienter) er akne, inflammation af mundslimhinden (stomatitis), infektioner i de øvre luftveje (forkølelser), betændelse i næse og hals (nasopharyngitis), bihulebetændelse (sinusitis), forkølelse, lungebetændelse (pneumoni), urinvejsinfektion, øgede mængder kolesterol i blodet, uregelmæssig menstruation, udeblivende menstruation (amenoré), hovedpine, diarré, opkastning, udslæt, træthed, feber og nedsat appetit. Den fuldstændige liste over indberettede bivirkninger ved Votubia fremgår af indlægssedlen.

Votubia må ikke anvendes hos patienter, der er overfølsomme (allergiske) over for everolimus, relaterede lægemidler såsom sirolimus og temsirolimus eller andre af indholdsstofferne.

Hvorfor blev Votubia godkendt i EU?

Det Europæiske Lægemiddelagentur bemærkede, at Votubia har vist sig at reducere størrelsen af hjernetumorer hos voksne og børn, der lider af tuberøs sklerose, og at dette forventes at nedbringe tegnene og symptomerne på SEGA, såsom anfald, ophobning af vand i hovedet og forhøjet tryk i hjernen. Selv om operation er standardbehandling for denne lidelse, forventes Votubia at være til gavn for patienter, hvis tumor ikke kan opereres. Votubia har også vist sig at reducere størrelsen af nyretumorer hos patienter med renal angiomyolipoma og har vist sig at være virksomt som tillægsbehandling ved reguleringen af partielle anfald forbundet med tuberøs sklerose, der ikke har reageret tilstrækkeligt på andre behandlinger. Bivirkningerne ved lægemidlet blev anset for at være håndterbare og var generelt milde eller moderate. Agenturet konkluderede derfor, at fordelene opvejer risiciene, og anbefalede udstedelse af markedsføringstilladelse for Votubia.

Votubia blev oprindeligt godkendt under "særlige omstændigheder", da der afventedes yderligere dokumentation om lægemidlet, navnlig vedrørende dets langsigtede virkninger. Da virksomheden har indsendt de fornødne supplerende oplysninger, er godkendelsen ændret fra en betinget godkendelse til en fuldgyltig godkendelse.

Hvilke foranstaltninger træffes der for at sikre risikofri og effektiv anvendelse af Votubia?

Der er desuden anført anbefalinger og forholdsregler i produktresuméet og indlægssedlen, som sundhedspersonale og patienter skal følge med henblik på sikker og effektiv anvendelse af Votubia.

Som for alle lægemidler bliver data vedrørende brug af Votubia løbende overvåget. Indberettede bivirkninger ved Votubia vurderes omhyggeligt, og der tages de nødvendige forholdsregler for at beskytte patienterne.

Andre oplysninger om Votubia

Votubia fik markedsføringstilladelse med gyldighed i hele EU den 2. september 2011. Den blev ændret til en fuldgældig markedsføringstilladelse den 16. november 2015.

Yderligere information om Votubia findes på agenturets websted under: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Hvis du ønsker yderligere oplysninger om behandling med Votubia, kan du læse indlægssedlen (også en del af denne EPAR) eller kontakte din læge eller dit apotek.

Sammendraget af udtalelsen fra Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme om Votubia findes på agenturets websted under: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations).

Denne oversigt blev sidst ajourført i 04-2018.