



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Votubia (everoliimus)

Ülevaade ravimist Votubia ja ELis müügiloa väljastamise põhjendus

Mis on Votubia ja milleks seda kasutatakse?

Votubia on ravim, mida kasutatakse järgmiste healoomuliste kasvujate raviks, mille on põhjustanud geneetiline haigus tuberoosne skleroos:

- subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom (teatud healoomuline ajukasvaja) täiskasvanutel ja lastel, kelle ajukasvajad ei saa kirurgiliselt eemaldada;
- renaalne angiomüolipoom (teatud healoomuline neerukasvaja) täiskasvanutel, kellel on tüsistuste risk, kuid kes ei vaja kohest operatsiooni.

Ravimit kasutatakse ka lisaravimina vähemalt 2-aastastel tuberoosse skleroosiga seotud epilepsiaepisoodidega patsientidel, kellel ei teki muude ravimitega ravivastust. Votubiat kasutatakse partsiaalsete (aju teatud osas algavate) epilepsiaepisoodide korral, mis võivad levida ja mõjutada kogu aju (sekundaarne generalisatsioon).

Votubia sisaldab toimeainena everoliimust.

Tuberoosne skleroos esineb harva ja Votubia nimetati 4. augustil 2010 harvikravimiks.

Kuidas Votubiat kasutatakse?

Ravi Votubiaga tohib alustada üksnes tuberoosse skleroosi ravis ja vere ravimisisalduse jälgimises kogenud arst. Seda turustatakse tablettidena (2,5, 5 ja 10 mg) ja dispergeeruvate tablettidena (1, 2, 3 ja 5 mg), mida võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas iga päev samal kellaajal, koos toiduga või ilma.

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi korral ja epilepsiaepisoodide lisaravimina kasutamisel sõltub algannus patsiendi kehapindalast (arvutatakse patsiendi pikkuse ja kehamassi järgi) ja patsiendi vanusest, kuid arst kohandab annust vastavalt ravimi sisaldusele patsiendi veres ja patsiendi ravimitaluvusele.

Renaalse angiomüolipoomi korral on soovitatav annus 10 mg üks kord ööpäevas. Raskete kõrvalnähtudega patsientidel tohib arst annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada.

Algannust võib vähendada või ravi vältida maksapuudulikkusega patsientidel sõltuvalt maksapuudulikkuse raskusest, patsiendi vanusest ja ravitavast seisundist. Ravimi kasutamisel koos



muude ravimitega, nt epilepsiaepisoodide lisaravimina, võivad annust mõjutada muud võetavad ravimid.

Lisateavet Votubia kasutamise kohta vt pakendi infolehest või konsulteerige oma arsti või apteekriga.

Kuidas Votubia toimib?

Votubia toimeaine everoliimus on kasvavastane aine, mis blokeerib ensüümi mTOR (imetajate rapamütsiinsihivalk), mille aktiivsus on subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga või renaalse angiomüolipoomiga patsientide kasvajakarades suurenenud. Everoliimus seondub organismi rakkudes leiduva valguga FKBP-12, moodustades kompleksi. See kompleks blokeerib valgu mTOR. Et mTOR osaleb rakkude jagunemise ja veresoonte kasvu reguleerimisel, takistab Votubia kasvajakarade jagunemist ja vähendab nende verevarustust. Arvatavasti osaleb mTOR ka tuberoosse skleroosiga patsientide epilepsiaepisoodides, kuid ei ole täielikult teada, kuidas see ravim neid takistab.

Milles seisneb uuringute põhjal Votubia kasulikkus?

Uuringud on tõendanud, et Votubia on subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga ja renaalse angiomüolipoomiga patsientide ravis efektiivne, vähendades kasvajakate mahtu. Uuringud on tõendanud ka Votubia efektiivsust tuberoosse skleroosiga seotud partsiaalsete epilepsiaepisoodide korral.

Subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom

Tuberoosest skleroosist põhjustatud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi korral uuriti Votubiat kahes põhiuuringus, milles esimeses osales 28 täiskasvanut ja vähemalt 3-aastast last. Efektiivsuse põhinäitaja oli patsiendi primaarse ajukasvaja vähenemine pärast 6-kuulist ravi: primaarne ajukasvaja vähenes poole võrra ligikaudu 30%-l patsientidest ja ligikaudu kolmandiku võrra ligikaudu 70%-l patsientidest. Teises uuringus osales 117 patsienti (sh 20 alla 3-aastast last) ja selles võrreldi Votubiat platseeboga (näiv ravim). Efektiivsuse põhinäitaja oli nende ravivastusega patsientide osakaal, kelle ajukasvaja vähenes pärast 6-kuulist ravi vähemalt poole võrra: Votubia rühmas oli neid 35% (27 patsienti 78st) ja platseeborühmas 0% (0 patsienti 39st).

Renaalne angiomüolipoom

Tuberoosest skleroosist põhjustatud renaalse angiomüolipoomi korral võrreldi Votubiat platseeboga uuringus, milles osales 118 täiskasvanut. Efektiivsuse põhinäitaja oli nende ravivastusega patsientide osakaal, kelle neerukasvaja vähenes vähemalt poole võrra: Votubia rühmas oli selliseid patsiente 42% (33 patsienti 79st) ja platseeborühmas 0% (0 patsienti 39st).

Partsiaalsed epilepsiaepisoodid

Votubia kasulikkust lisaravimina patsientidel, kellel on tuberoosse skleroosiga seotud partsiaalsed epilepsiaepisoodid, mis ei allu piisavalt muudele ravimitele, tõendati ühes põhiuuringus, milles osales 366 täiskasvanut ja vähemalt 2-aastast last. Selles võrreldi Votubiat lisaravimina manustamisel kahes eri annuses (et tekitada veres väike ja suur ravimisisaldus) ja platseebot. Enne ravi esines patsientidel keskmiselt 16–17 epilepsiaepisoodi nädalas ja piisavaks ravivastuseks peeti epilepsiaepisoodide vähenemist vähemalt 50% võrra. Piisava ravivastusega patsiente oli väikse ravimisisalduse rühmas 28% (33 patsienti 117st), suure ravimisisalduse rühmas 40% (52 patsienti 130st) ja platseeborühmas 15% (18 patsienti 119st). Kokku vähenesid epilepsiaepisoodid Votubia kasutamisel vastavalt 29% ja 40% võrra ning platseebo korral 15% võrra.

Mis riskid Votubiaga kaasnevad?

Votubia kõige sagedamad kõrvalnähud (esinenud enam kui 1 patsiendil 10st) on akne, stomatiit (suu limaskesta põletik), ülemiste hingamisteede infektsioonid (külmetushaigused), nasofarüngiit (nina-neelupõletik), sinusiit (põskkoopapõletik), köha, kopsupõletik, kuseteede infektsioon (nakkus), vere kolesteroolisisalduse suurenemine, ebaregulaarne menstruatsioon, amenorröa (menstruatsiooni puudumine), peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, lööve, väsimus, palavik ja isutus. Votubia kohta teatatud kõrvalnähtude täielik loetelu on pakendi infolehel.

Votubiat ei tohi kasutada patsiendid, kes on everoliimuse, seonduvate ravimite (nt siroliimuse ja temsiroliimuse) või selle ravimi mis tahes muu koostisaine suhtes ülitundlikud (allergilised).

ELis Votubiale väljastatud müügiloa põhjendus

Euroopa Raviamet märkis, et uuringud tõendavad Votubia ajukasvajate ruumala vähendavat toimet tuberoosse skleroosiga täiskasvanutel ja lastel ning eeldatavalt leevendab see selliseid subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi haigusnähte ja sümptomeid nagu epilepsiaepisoodid, hüdrotsfaalia (ajuturse) ja koljusisese rõhu suurenemine. Kirurgiline operatsioon on endiselt selle seisundi standardravi, kuid eeldatavalt on Votubia kasulik patsientidele, kelle kasvajat ei ole võimalik kirurgiliselt eemaldada. On tõendatud, et Votubia vähendab ka renaalse angiomüolipoomiga patsientide neerukasvajaid ja on kasulik lisaravimina patsientidel, kellel on tuberoosse skleroosiga seotud partsiaalsed epilepsiaepisoodid, mis ei allu muudele ravimitele piisavalt. Ravimi kõrvalnähte peeti talutavateks ning üldiselt kergeks või mõõdukaks. Seetõttu järeldas amet, et Votubia kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid, ning soovitas anda ravimi müügiloa.

Votubia müügiluba anti tingimusliku heakskiidu alusel, sest ravimi toetuseks, eelkõige selle pikaajalise toime kohta oodati täiendavaid andmeid. Et ettevõtte esitas vajaliku lisateabe, muudeti tingimuslik müügiluba tavaliseks müügiloaks.

Mis meetmed võetakse, et tagada Votubia ohutu ja efektiivne kasutamine?

Votubia ohutu ja efektiivse kasutamise soovitusel ja ettevaatusmeetmed tervishoiutöötajatele ja patsientidele on lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele.

Nagu kõigi ravimite puhul, teostatakse Votubia kasutamise kohta pidevat järelevalvet. Votubia kõrvaltoimeid hinnatakse hoolikalt ja patsientide kaitseks rakendatakse vajalikke meetmeid.

Muu teave Votubia kohta

Votubia sai müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel, mis kehtib kogu Euroopa Liidus, 2. septembril 2011. Tingimuslik müügiluba muudeti tavaliseks müügiloaks 16. novembril 2015.

Lisateave Votubia kohta on ameti veebilehel: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports. Kui vajate Votubiaga toimuva ravi kohta lisateavet, lugege palun pakendi infolehte (mis on samuti Euroopa avaliku hindamisaruande osa) või pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Harvikravimite komitee arvamuse kokkuvõte Votubia kohta on ameti veebilehel: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designations.

Kokkuvõtte viimane uuendus: 04.2018.