



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Votubia (*everolimuusi*)

Yleistä tietoa Votubiasta sekä siitä, miksi se on hyväksytty EU:ssa

Mitä Votubia on ja mihin sitä käytetään?

Votubiaa käytetään seuraavien geneettisestä tuberoosiskleroosista johtuvien hyvänlaatuisten kasvainten (ei syöpäkasvainten) hoitoon:

- subependymaalinen jättisoluaastroosytooma (SEGA), hyvänlaatuinen aivokasvain; valmistetta käytetään aikuisilla ja lapsilla, joiden aivokasvainta ei voida poistaa kirurgisesti
- munuaisten angiomyolipooma, hyvänlaatuinen munuaiskasvain; valmistetta käytetään aikuisilla, joilla on komplikaatioiden riski mutta ei välitöntä leikkaustarvetta.

Lääkettä käytetään myös kahden vuoden iästä alkaen lisähoitona potilailla, joilla on tuberoosiskleroosiin liittyviä kohtauksia, joihin muut hoidot eivät ole tehonneet. Votubiaa käytetään paikallisalkuiisiin epilepsiakohtauksiin (aivojen yhdessä osassa alkavat kohtaukset), jotka leviävät tai eivät leviä kauttaaltaan aivoihin (toissijaisesti yleistyvät paikallisalkuiset kohtaukset).

Votubian vaikuttava aine on everolimuusi.

Tuberoosiskleroosi on harvinainen sairaus, ja Votubia nimettiin harvinaislääkkeeksi (harvinaisten sairauksien hoidossa käytettävä lääke) 4. elokuuta 2010.

Miten Votubiaa käytetään?

Votubia-hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta tuberoosiskleroosin hoidosta ja veren lääkeainepitoisuuksien seurannasta. Lääkevalmistetta saa tabletteina (2,5, 5 ja 10 mg) ja dispergoituvina tabletteina (1, 2, 3 ja 5 mg). Se otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa samaan kellonaikaan ja aina johdonmukaisesti joko aterian kanssa tai ilman sitä.

Aloitusannos SEGAn hoidossa ja kohtausten lisähoitona määräytyy kehon pinta-alan (lasketaan potilaan pituuden ja painon perusteella) ja potilaan iän perusteella. Lääkäri voi kuitenkin muuttaa annosta sen mukaan, millaisia lääkeainepitoisuuksia potilaan verestä mitataan ja miten hyvin potilas sietää lääkettä.

Munuaisten angiomyolipoomaa sairastavilla potilailla suositusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaalle tulee vakavia sivuvaikutuksia, lääkärin on ehkä pienennettävä annosta tai keskeytettävä hoito tilapäisesti.



Aloituspääannosta voi olla tarpeen pienentää tai hoitoa on ehkä vältettävä potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt, maksan vajaatoiminnan vakavuuden, potilaan iän ja hoidettavan sairauden mukaan. Kun Votubiaa käytetään muiden lääkkeiden kanssa, esimerkiksi lisälääkkeenä kohtausten hoidossa, nämä muut käytettävät lääkkeet voivat vaikuttaa annostukseen.

Lisätietoa Votubian käytöstä saa pakkausselosteesta, lääkäriltä tai apteekista.

Miten Votubia vaikuttaa?

Votubian vaikuttava aine everolimuusi on kasvainlääke. Se vaikuttaa salpaamalla nisäkkään rapamysiiniin kohde -nimisen entsyymin (mTOR) toimintaa, jonka aktiivisuus on lisääntynyt kasvaimen soluissa SEGA-potilailla ja munuaisten angiomyolipoomaa sairastavilla potilailla. Kehossa everolimuusi kiinnittyy ensin solujen sisällä olevaan FKBP-12-proteiiniin ja muodostaa ns. kompleksin, joka salpaa mTOR-proteiinin. Koska mTOR on osallisena solunjakautumisen säätämisessä ja verisuonten kasvussa, Votubia estää näin kasvainsolujen jakaumista ja vähentää niiden verensaantia. On myös ajateltu, että mTOR-proteiinilla on rooli tuberoosiskleroosipotilaiden kohtaustissa. Ei kuitenkaan ole täysin selvää, miten lääke vaikuttaa niiden estämiseksi.

Mitä hyötyä Votubia-valmisteesta on havaittu tutkimuksissa?

Votubian teho kasvainten koon pienentämisessä on osoitettu SEGA-potilaiden ja munuaisten angiomyolipoomaa sairastavien potilaiden hoidossa. Sen on osoitettu olevan tehokas myös tuberoosiskleroosiin liittyvien paikallisalkuisten epilepsiakohtausten hoidossa.

SEGA

Tuberoosiskleroosin aiheuttaman SEGAn osalta Votubiaa tutkittiin kahdessa päätutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa oli mukana aikuisia ja vähintään kolmen vuoden ikäisiä lapsia, yhteensä 28 potilasta. Tehon pääasiallinen mitta perustui siihen, miten paljon potilaan suurin aivokasvain oli pienentynyt kuuden kuukauden hoidon jälkeen: suurin aivokasvain pieneni puoleen noin 30 %:lla potilaista ja kolmasosaan noin 70 %:lla potilaista. Toiseen tutkimukseen osallistui 117 potilasta (joista 20 oli alle 3-vuotiaita), ja siinä Votubiaa verrattiin lumelääkkeeseen. Tehon pääasiallisena mittana oli niiden potilaiden osuus, joilla havaittiin hoitovaste ja joiden aivokasvain oli pienentynyt vähintään puoleen kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Votubialla hoidetuista potilaista tämä tapahtui 35 prosentilla potilaista (27 potilasta 78:sta) verrattuna lumelääkettä saaneisiin 39 potilaaseen, joista kenelläkään ei havaittu kasvaimen pienenemistä.

Munuaisten angiomyolipooma

Tuberoosiskleroosin aiheuttaman munuaisten angiomyolipooman osalta Votubiaa verrattiin lumelääkkeeseen yhdessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 118 aikuista. Tehon pääasiallisena mittana oli niiden potilaiden osuus, jotka vastasivat hoitoon ja joiden munuaiskasvain pieneni vähintään puoleen, mikä tapahtui 42 prosentilla Votubiaa saaneista potilaista (33 potilasta 79:stä), kun taas lumelääkettä saaneista 39 potilaasta kenelläkään ei havaittu kasvaimen pienenemistä.

Paikallisalkuiset epilepsiakohtaukset

Votubian hyöty lisähoitona tuberoosiskleroosiin liittyvissä paikallisalkuisissa epilepsiakohtauksissa, joita muut hoidot eivät pitäneet riittävästi hallinnassa, on osoitettu yhdessä päätutkimuksessa. Siihen osallistui 366 aikuista ja vähintään 2 vuoden ikäistä potilasta. Kahta eri annosteluohjelmaa, joissa Votubiaa annettiin lisähoitona (lisäämään tai laskemaan pitoisuutta veressä), verrattiin

lumelääkkeeseen. Potilailla oli keskimäärin 16 tai 17 kohtausta viikossa ennen hoitoa. Hoitovasteeksi katsottiin kohtausten väheneminen vähintään 50 %. Tällainen vaste havaittiin 28 prosentilla (33 potilasta 117:stä) ryhmässä, jossa pitoisuus veressä oli alhaisempi, ja 40 prosentilla (52 potilasta 130:stä) ryhmässä, jossa pitoisuus veressä oli korkeampi. Lumelääkettä saaneiden potilaiden vastaava osuus oli 15 % (18 potilasta 119:stä). Kaikkiaan kohtaukset vähenivät Votubiaa saaneilla potilailla 29 % ja 40 % hoidon aikana verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden 15 prosentin vähenemään.

Mitä riskejä Votubia-valmisteeseen liittyy?

Votubian yleisimmät sivuvaikutukset (useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä) ovat akne, stomatiitti (suun limakalvojen tulehdus), ylempien hengitysteiden infektiot (flunssat), nenän ja nielun tulehdukset, sivuontelotulehdus (sinuiitti), yskä, keuhkokuume, virtsatietulehdus, kolesteroliarvojen kohonneet pitoisuudet, epäsäännölliset kuukautiset ja kuukautisten poisjääminen, päänsärky, ripuli, oksentelu, ihottuma, väsymys, kuume ja vähentynyt ruokahalu. Pakkausselosteessa on luettelo kaikista Votubian ilmoitetusta sivuvaikutuksista.

Votubiaa ei saa antaa henkilöille, jotka ovat yliherkkiä (allergisia) everolimuusille, muille Votubian kaltaisille lääkkeille, kuten sirolimuusille ja temsirolimuusille tai jollekin muulle lääkkeen valmistusaineelle.

Miksi Votubia on hyväksytty EU:ssa?

Euroopan lääkevirasto totesi, että Votubian on osoitettu pienentävän aivokasvainten kokoa tuberoosiskleroosia sairastavilla aikuisilla ja lapsilla, minkä odotetaan vähentävän SEGAn merkkejä ja oireita, kuten kohtauksia, vesipäisyyttä (nesteen kertymistä aivoihin) ja lisääntynyttä aivopainetta. Vaikka leikkaus on edelleen tämän sairauden vakiohoito, Votubiasta odotetaan olevan hyötyä niille potilaille, joiden kasvainta ei voida leikata. Votubian on myös osoitettu pienentävän munuaiskasvainten kokoa munuaisten angiomyolipoomaa sairastavilla potilailla. Lisäksi sen on osoitettu olevan hyödyllinen lisähoitona sellaisten tuberoosiskleroosiin liittyvien paikallisalkuisten epilepsiakohtausten hallinnassa, joissa muu hoito ei tuo riittävästi hoitovastetta. Lääkkeen sivuvaikutusten katsottiin olevan hallittavissa, ja ne olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Siksi lääkevirasto katsoi, että Votubian hyöty on sen riskejä suurempi, ja suositteli myyntiluvan myöntämistä sille.

Votubialle annettiin alun perin ehdollinen myyntilupa, koska lääkkeestä oli vasta tulossa lisää näyttöä, erityisesti sen pitkäaikaisista vaikutuksista. Kun yhtiö oli toimittanut tarvittavat lisätiedot, ehdollinen myyntilupa muutettiin normaaliksi.

Miten voidaan varmistaa Votubian turvallinen ja tehokas käyttö?

Votubia-valmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen on sisällytetty suosituksia ja varoituksia terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden noudatettaviksi.

Kuten kaikkien lääkkeiden, myös Votubian käyttöä koskevia tietoja seurataan jatkuvasti. Votubian ilmoitetut sivuvaikutukset arvioidaan huolellisesti ja potilaiden suojelemiseksi tehdään kaikki tarvittavat toimet.

Muuta tietoa Votubiasta

Votubia sai koko EU:n alueella voimassa olevan myyntiluvan 2. syyskuuta 2011. Ehdollinen lupa muutettiin 16. marraskuuta 2015 normaaliksi myyntiluvaksi.

Lisää tietoa Votubiasta saa viraston verkkosivustolta osoitteesta [ema.europa.eu/Find_medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports). Lisätietoja Votubia-hoidosta saa pakkausselosteesta (sisältyy myös EPAR-lausuntoon), lääkäriltä tai apteekista.

Tiivistelmä harvinaislääkekomitean Votubia-valmisteesta antamasta lausunnosta on viraston verkkosivustolla osoitteessa [ema.europa.eu/Find_medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designations).

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi 04-2018.