



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Votubia (*everolimus*)

Pregled informacija o lijeku *Votubia* i zašto je odobren u EU-u

### Što je *Votubia* i za što se koristi?

*Votubia* je lijek za liječenje benignih (nekancerogenih) tumora u nastavku koje uzrokuje genetska bolest naziva tuberozna skleroza:

- subependimalnih astrocitoma orijaških stanica (SEGA), benignog tumora mozga, kad se koristi u odraslih i djece čiji se tumor ne može kirurški odstraniti;
- renalnih angiomiolipoma, benignog tumora bubrega, kad se koristi u odraslih osoba izloženih riziku od komplikacija, kojima nije potrebna hitna operacija.

Lijek se također koristi i kao dodatna terapija u bolesnika u dobi od dvije godine i starijih s napadima povezanim s tuberoznom sklerozom koji nisu reagirali na druge terapije. *Votubia* se koristi kod djelomičnih napada (napada koji započnu u jednom dijelu mozga) koji se mogu ili ne moraju proširiti na cijeli mozak (sekundarna generalizacija).

*Votubia* sadrži djelatnu tvar everolimus.

Tuberozna skleroza je rijetka bolest, a lijek *Votubia* dobio je status „lijeka za rijetku bolest“ 4. kolovoza 2010.

### Kako se *Votubia* koristi?

Terapiju lijekom *Votubia* treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju tuberozne skleroze i nadziranju razina lijeka u krvi. Dostupan je u obliku tableta (od 2,5, 5 i 10 mg) i tableta za oralnu suspenziju (od 1, 2, 3 i 5 mg) koje se uzima jednom dnevno u isto doba dana, uvijek uz jelo ili uvijek između obroka.

Za liječenje SEGA-e te u dodatnoj terapiji za napade, početna doza ovisi o površini tijela (koja se izračunava na temelju visine i težine bolesnika) te bolesnikove dobi, no liječnik će prilagoditi dozu na temelju razine lijeka u krvi bolesnika te ovisno o tome koliko dobro bolesnik tolerira lijek.

U bolesnika s renalnim angiomiolipomima preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Ako bolesnik iskusi ozbiljne nuspojave, liječnik će možda trebati smanjiti dozu ili privremeno obustaviti liječenje.

Možda će početne doze trebati smanjiti, odnosno terapija se neće moći primijeniti u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, što ovisi o težini poremećaja, dobi bolesnika i stanju koje se liječi. Ako



se primjenjuju zajedno s drugim lijekovima, primjerice kao dodatna terapija za liječenje napada, na dozu može utjecati i primjena drugih lijekova.

Više informacija o primjeni lijeka Votubia pročitajte u uputi o lijeku, odnosno obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **Kako djeluje Votubia?**

Djelatna tvar u lijeku Votubia, everolimus, lijek je protiv tumora koji djeluje blokiranjem enzima naziva „ciljna molekula rapamicina u sisavaca“ (mTOR) čija je aktivnost pojačana u tumorskim stanicama bolesnika sa SEGA-om ili renalnim angiomiolipomima. Everolimus se u tijelu prvo veže za bjelančevinu naziva FKBP-12 u stanicama kako bi stvorio „kompleks“. Taj kompleks zatim onemogućuje djelovanje enzima mTOR. Kako je mTOR uključen u kontrolu diobe stanica i rast krvnih žila, Votubia sprječava diobu tumorskih stanica i smanjuje im dotok krvi. Smatra se da mTOR također igra ulogu u napadima koje imaju bolesnici s tuberoznom sklerozom, no nije posve jasno na koji način ih lijek sprječava.

## **Koje su koristi od lijeka Votubia utvrđene u ispitivanjima?**

Lijek Votubia pokazao se djelotvornim u liječenju bolesnika sa SEGA-om i renalnim angiomiolipomima smanjivanjem opsega tumora. Također se pokazao djelotvornim u smanjivanju djelomičnih napada povezanih s tuberoznom sklerozom.

### **SEGA**

Kod SEGA-e uzrokovane tuberoznom sklerozom, lijek Votubia ispitan je u dva glavna ispitivanja: prvo je ispitivanje obuhvaćalo 28 odraslih osoba i djece u dobi od tri godine i starijih. Glavno mjerilo djelotvornosti temeljilo se na smanjenju glavnog tumora u mozgu bolesnika šest mjeseci nakon terapije: glavni tumor u mozgu smanjio se za pola u otprilike 30 % bolesnika i za oko trećinu u 70 % bolesnika. Drugo je ispitivanje obuhvatilo 117 bolesnika (uključujući 20-ero djece mlađe od tri godine) u kojem je lijek Votubia uspoređen s placebom (prividnim liječenjem). Glavno mjerilo djelotvornosti bio je omjer bolesnika koji su reagirali na liječenje i čiji se tumor mozga barem upola smanjio nakon šest mjeseci liječenja. To je uočeno u 35 % (27 od 78 bolesnika) liječenih lijekom Votubia, u usporedbi s niti jednim od 39 bolesnika koji su primali placebo.

### **Renalni angiomiolipomi**

Kod renalnih angiomiolipoma uzrokovanih tuberoznom sklerozom, lijek Votubia uspoređen je s placebom u jednom ispitivanju koje je uključivalo 118 odraslih osoba. Glavno mjerilo djelotvornosti bio je omjer bolesnika koji su reagirali na liječenje i čiji se tumor u bubregu smanjio za barem pola, što je zabilježeno u 42 % (33 od 79 bolesnika) liječenih lijekom Votubia, u usporedbi s niti jednim od 39 bolesnika koji su primali placebo.

### **Djelomični napadi**

Koristi od lijeka Votubia kao dodatne terapije za djelomične napade povezane s tuberoznom sklerozom koju nije moguće u dovoljnoj mjeri kontrolirati drugim terapijama ispitivano je u jednom glavnom ispitivanju. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 366 odraslih osoba i djece u dobi od dvije godine i starijih. Dva različita doziranja lijeka Votubia kao dodatne terapije (određena za postizanje više ili niže razine lijeka u krvi) uspoređena su s placebom. Prije terapije bolesnici su u prosjeku imali 16 do 17 napada tjedno, a smatralo se da je reakcija utvrđena ako se broj napada smanji za barem 50 %. Ta je reakcija zabilježena u 28 % (33 od 117 bolesnika) u skupini s nižim razinama lijeka u krvi, odnosno 40 % (52

od 130 bolesnika) u skupini s višim razinama lijeka u krvi, u usporedbi s 15 % (18 od 119 bolesnika) koji su primali placebo. Općenito, u bolesnika koji su primali lijek Votubia, zabilježen je manji broj napada tijekom terapije od 29 %, odnosno 40 %, u usporedbi s 15 % smanjenja u osoba koje su primale placebo.

## **Koji su rizici povezani s lijekom Votubia?**

Najčešće nuspojave lijeka Votubia (zabilježene u više od 1 na 10 bolesnika) su akne, stomatitis (upala sluznice usne šupljine), infekcije gornjih dišnih puteva (prehlade), nazofaringitis (upala nosa i grla), sinusitis (upala sinusa), kašalj, upala pluća (infekcija pluća), upala mokraćovoda, povišene razine kolesterola u krvi, neredovite menstruacije (mjesečna krvarenja), amenoreja (izostanak menstruacije), glavobolja, proljev, povraćanje, osip, umor, vrućica i smanjeni apetit. Potpuni popis svih nuspojava zabilježenih pri primjeni lijeka Votubia potražite u uputi o lijeku.

Lijek Votubia ne smije se primjenjivati u osoba koje su preosjetljive (alergične) na everolimus, na srodne lijekove kao što su sirolimus i temsirolimus ili na bilo koji drugi sastojak lijeka.

## **Zašto je lijek Votubia odobren u EU-u?**

Europska agencija za lijekove zabilježila je da je utvrđeno da lijek Votubia smanjuje veličinu tumora mozga u odraslih osoba i djece s tuberoznom sklerozom te se stoga očekuje da smanji znakove i simptome SEGA-e poput napada, hidrocefalusa (akumuliranja tekućine u mozgu) te povećanog pritiska u mozgu. Iako kirurški zahvat ostaje standardna terapija za ovo stanje, očekuje se da koristi od lijeka Votubia imaju bolesnici čiji je tumor neoperabilan. Utvrđeno je i da lijek Votubia smanjuje veličinu tumora u bubregu u bolesnika s renalnim angiomiolipomima te se pokazao djelotvornim kao dodatna terapija u upravljanju djelomičnim napadima povezanim s tuberoznom sklerozom na koje druge terapije nisu u dovoljnoj mjeri djelovale. Smatra se da je nuspojave lijeka moguće kontrolirati te da su općenito blage ili umjerene. Agencija je stoga zaključila da koristi od lijeka Votubia nadmašuju s njim povezane rizike te je preporučila izdavanje odobrenje za stavljanje u promet.

Za lijek Votubia prvotno je izdano „uvjetno odobrenje“ jer su se očekivali dodatni podatci o lijeku, pogotovo o njegovim dugotrajnim učincima. Budući da je tvrtka dostavila potrebne dodatne informacije, uvjetno odobrenje pretvoreno je u potpuno odobrenje.

## **Koje se mjere poduzimaju kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Votubia?**

Preporuke i mjere opreza kojih se zdravstveni radnici i bolesnici trebaju pridržavati u cilju sigurne i učinkovite primjene lijeka Votubia nalaze se u sažetku opisa svojstava i u uputi o lijeku.

Kao za sve lijekove, podatci o primjeni lijeka Votubia kontinuirano se prate. Nuspojave prijavljene za lijek Votubia pažljivo se procjenjuju i poduzimaju se potrebne mjere za zaštitu bolesnika.

## Ostale informacije o lijeku Votubia

Za lijek Votubia izdano je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 2. rujna 2011. To je odobrenje pretvoreno u potpuno odobrenje za stavljanje u promet 16. studenoga 2015.

Više informacija o lijeku Votubia nalazi se na internetskim stranicama Agencije: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Više informacija o terapiji lijekom Votubia pročitajte u uputi o lijeku (također dio EPAR-a), odnosno obratite se liječniku ili ljekarniku.

Sažetak mišljenja Odbora za lijekove za rijetke bolesti o lijeku Votubia nalazi se na internetskim stranicama Agencije: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations).

Pregled informacija posljednji je put ažuriran u 4. 2018.