

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

Votubia (*everolimus*)

Sintesi di Votubia e perché è autorizzato nell'Unione europea

Che cos'è e per che cosa si usa Votubia?

Votubia è un medicinale usato per trattare i seguenti tumori benigni (non cancerogeni) causati dalla malattia genetica sclerosi tuberosa:

- l'astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA), un tumore benigno del cervello, per il quale è usato in adulti e bambini nei quali il tumore non può essere rimosso chirurgicamente;
- l'angiomiolipoma renale, un tumore benigno dei reni, per il quale è usato in adulti che sono a rischio di complicazioni ma nei quali non è necessario un immediato intervento chirurgico.

Il medicinale è usato anche come trattamento aggiuntivo in pazienti dai 2 anni di età con crisi epilettiche correlate alla sclerosi tuberosa che non hanno risposto ad altre terapie. Votubia è utilizzato per crisi ad esordio parziale (crisi che cominciano in una parte del cervello), che possono o meno interessare tutto il cervello (generalizzazione secondaria).

Votubia contiene il principio attivo everolimus.

La sclerosi tuberosa è "rara" e Votubia è stato definito come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 4 agosto 2010.

Come si usa Votubia?

La terapia con Votubia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento della sclerosi tuberosa e nel monitoraggio dei livelli del medicinale nel sangue. Il medicinale è disponibile in compresse (da 2,5, 5 e 10 mg) e in compresse dispersibili (da 1, 2, 3 e 5 mg) e viene assunto per via orale una volta al giorno, alla stessa ora, con o senza il cibo, ma sempre allo stesso modo.

Per il SEGA, e come trattamento aggiuntivo per le crisi epilettiche, la dose iniziale dipende dalla superficie corporea (calcolata in funzione dell'altezza e del peso) e dall'età del paziente. Tuttavia il medico adeguerà la dose in base ai livelli del medicinale nel sangue del paziente e alla capacità di quest'ultimo di tollerare il medicinale.

Nei pazienti affetti da angiomiolipoma renale la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Se i pazienti manifestano effetti indesiderati gravi, il medico può dover ridurre la dose o interrompere temporaneamente il trattamento.

Può essere necessario ridurre le dosi iniziali, o evitare il trattamento, nei pazienti con ridotta funzionalità epatica, a seconda della gravità di quest'ultima nonché dell'età del paziente e della condizione per cui è in terapia. In caso di uso insieme ad altri medicinali, ad esempio come trattamento aggiuntivo per le crisi epilettiche, il dosaggio può essere influenzato anche dagli altri medicinali assunti.

Per maggiori informazioni sull'uso di Votubia, vedere il foglio illustrativo o contattare il medico o il farmacista.

Come agisce Votubia?

Il principio attivo di Votubia, everolimus, è un medicinale antitumorale che agisce bloccando un enzima denominato "target della rapamicina nei mammiferi" (mTOR), che nei pazienti con SEGA o angiomiolipoma renale esprime un'accresciuta attività nelle cellule tumorali. Nell'organismo everolimus si lega dapprima a una proteina chiamata FKBP-12, presente nelle cellule, per formare un "complesso", che successivamente blocca l'enzima mTOR. Poiché mTOR è coinvolto nel controllo della divisione cellulare e della crescita dei vasi sanguigni, Votubia previene la divisione delle cellule tumorali e riduce il loro apporto di sangue. Si pensa inoltre che mTOR abbia un ruolo nelle crisi epilettiche che si verificano nei pazienti con sclerosi tuberosa, ma non si sa esattamente come il medicinale agisca per prevenirle.

Quali benefici di Votubia sono stati evidenziati negli studi?

Votubia ha mostrato di essere efficace nel trattamento dei pazienti con SEGA e angiomiolipoma renale riducendo il volume dei tumori. Si è inoltre rivelato efficace nel ridurre le crisi ad esordio parziale associate alla sclerosi tuberosa.

SEGA

Per quanto riguarda il SEGA causato da sclerosi tuberosa, Votubia è stato esaminato in due studi principali. Il primo studio è stato condotto su 28 adulti e bambini a partire dai tre anni di età. La principale misura dell'efficacia si basava sull'entità della riduzione del tumore cerebrale principale del paziente dopo sei mesi di trattamento: il tumore cerebrale principale si era dimezzato in circa il 30 % dei pazienti e si era ridotto di circa un terzo in circa il 70 % dei pazienti. Il secondo studio ha interessato 117 pazienti (20 dei quali erano bambini sotto i tre anni di età) e posto a confronto Votubia con un placebo (un trattamento fittizio). La principale misura dell'efficacia era la percentuale di pazienti nei quali si aveva una risposta al trattamento e il tumore cerebrale si era ridotto di almeno la metà dopo sei mesi di trattamento. Questo si è verificato nel 35 % dei pazienti (27 su 78) trattati con Votubia, rispetto a nessuno dei 39 pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Angiomiolipoma renale

Per quanto concerne l'angiomiolipoma renale causato da sclerosi tuberosa, Votubia è stato confrontato con placebo in uno studio su 118 adulti. La principale misura dell'efficacia era la percentuale di pazienti nei quali si aveva una risposta al trattamento e il cui tumore renale si era ridotto di almeno la metà. Questo è stato osservato nel 42 % dei pazienti (33 su 79) trattati con Votubia, rispetto a nessuno dei 39 pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Crisi ad esordio parziale

I benefici di Votubia come trattamento aggiuntivo di crisi ad esordio parziale associate alla sclerosi tuberosa che non sono state sufficientemente controllate da altri trattamenti sono stati mostrati in uno

studio principale condotto su 366 adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni. Due diversi regimi posologici di trattamento aggiuntivo con Votubia (adeguati per determinare livelli più bassi o più alti nel sangue) sono stati confrontati con un placebo. Prima del trattamento i pazienti avevano in media 16-17 crisi alla settimana. È stata considerata come risposta una riduzione delle crisi di almeno il 50 %. Questa risposta è stata osservata nel 28 % dei pazienti (33 su 117) del gruppo con livello inferiore nel sangue e nel 40 % dei pazienti (52 su 130) del gruppo con livello superiore, rispetto al 15 % (18 su 119) dei pazienti che assumevano il placebo. Nel complesso, i pazienti trattati con Votubia hanno avuto una riduzione del 29 e 40 % rispettivamente del numero di crisi durante la terapia, rispetto a una riduzione del 15 % in quelli che hanno ricevuto il placebo.

Quali sono i rischi associati a Votubia?

Gli effetti indesiderati più comuni di Votubia (osservati in più di 1 paziente su 10) sono acne, stomatite (infiammazione della mucosa della cavità orale), infezioni delle vie respiratorie superiori (raffreddori), nasofaringite (infiammazione di naso e gola), sinusite (infiammazione dei seni nasali), tosse, polmonite (infezione dei polmoni), infezione delle vie urinarie, livelli aumentati di colesterolo nel sangue, mestruazioni irregolari, amenorrea (assenza di mestruazioni), cefalea, diarrea, vomito, eruzione cutanea, stanchezza, febbre e appetito ridotto. Per l'elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Votubia, vedere il foglio illustrativo.

Votubia non deve essere somministrato a soggetti che sono ipersensibili (allergici) a everolimus, a medicinali correlati come sirolimus e temsirolimus o a uno qualsiasi degli altri ingredienti.

Perché Votubia è autorizzato nell'UE?

L'Agenzia europea per i medicinali ha osservato che Votubia ha dimostrato di ridurre la dimensione dei tumori cerebrali negli adulti e nei bambini con sclerosi tuberosa, il che dovrebbe ridurre i segni e i sintomi di SEGA tra cui crisi, idrocefalo (accumulo di liquido a livello cerebrale) e aumento della pressione all'interno del cervello. Anche se l'intervento chirurgico rimane il trattamento standard per questa condizione, si prevede che Votubia apporti benefici ai pazienti nei quali il tumore non è operabile. È stato inoltre dimostrato che Votubia riduce la dimensione dei tumori renali nei pazienti con angiomiolipoma renale ed è utile come trattamento aggiuntivo nella gestione delle crisi ad esordio parziale associate alla sclerosi tuberosa che non hanno risposto in modo sufficiente ad altre terapie. Gli effetti indesiderati del medicinale sono stati considerati gestibili e in genere si presentavano in forma lieve o moderata. Pertanto, l'Agenzia ha concluso che i benefici di Votubia sono superiori ai rischi e ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale.

Votubia ha ottenuto originariamente un'"autorizzazione subordinata a condizioni" perché erano attese ulteriori informazioni sul medicinale, in particolare per quanto riguarda i suoi effetti nel lungo termine. Poiché la ditta produttrice ha fornito le informazioni aggiuntive necessarie, l'autorizzazione è stata modificata da subordinata a condizioni a incondizionata.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Votubia?

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Votubia sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Votubia sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Votubia sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Votubia

Votubia ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni valida in tutta l'UE il 2 settembre 2011. L'autorizzazione è stata trasformata in un'autorizzazione all'immissione in commercio incondizionata il 16 novembre 2015.

Ulteriori informazioni su Votubia sono disponibili sul sito web dell'Agenzia: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports. Per maggiori informazioni sulla terapia con Votubia, leggere il foglio illustrativo (accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista.

La sintesi del parere del comitato per i medicinali orfani relativo a Votubia è disponibile sul sito web dell'Agenzia: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designations.

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 04-2018.