



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Votubia (*everolimus*)

Votubia pārskats un kāpēc tās ir reģistrētas ES

Kas ir *Votubia* un kāpēc tās lieto?

Votubia ir zāles, ko lieto, lai ārstētu šādus labdabīgus (ne ļaundabīgus) audzējus, ko izraisījusi ģenētiska slimība tuberozā skleroze:

- subependimālo milzšūnu astrocitomu (*SEGA*), smadzeņu labdabīgo audzēju; šīs zāles lieto pieaugušajiem un bērniem, kuriem smadzeņu audzēju nav iespējams izņemt ķirurģiski;
- nieru angioliroleiomiomu, nieru labdabīgo audzēju; šīs zāles lieto pieaugušajiem ar komplikāciju risku, kuriem nav nepieciešama steidzama operācija.

Zāles arī lieto kā papildterapiju pacientiem no divu gadu vecuma ar tuberozās sklerozes izraisītiem krampjiem (lēkmēm), kuri nav reaģējuši uz citiem ārstēšanas veidiem. *Votubia* lieto parciālo lēkmju gadījumā (lēkmes, kas sākas vienā smadzeņu daļā), kas var izplatīties visās smadzenēs (sekundāra ģeneralizācija).

Votubia satur aktīvo vielu everolīmu.

Tuberozā skleroze ir reta slimība, un 2000. gada 4. augustā *Votubia* tika piešķirts reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statuss.

Kā lieto *Votubia*?

Ārstēšanu ar *Votubia* drīkst sākt ārsts, kuram ir pieredze tuberozās sklerozes ārstēšanā un zāļu līmeņa asinīs uzraudzībā. Tās ir pieejamas kā tabletes (2,5, 5 un 10 mg) un kā disperģējamas tabletes (1, 2, 3 un 5 mg); tās lieto iekšķīgi vienreiz dienā katru dienu vienā un tai pašā laikā; tās jālieto konsekventi, ar ēdienu vai atsevišķi.

SEGA gadījumā un lietojot kā papildterapiju sākumdeva ir atkarīga no ķermeņa virsmas laukuma (ko aprēķina pēc pacienta auguma un ķermeņa masas) un pacienta vecuma, bet ārsts pielāgo devu, ņemot vērā zāļu līmeni pacienta asinīs un to, kā pacients panes šīs zāles.

Pacientiem ar nieru angioliroleiomiomu ieteicamā deva ir 10 mg vienreiz dienā. Ja pacientiem rodas smagas blakusparādības, ārstam deva var būt jāsamazina vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc.



Sākusmdeva var būt jāsamazina pacientiem ar traucētu aknu darbību, atkarībā no smaguma pakāpes, pacienta vecuma un ārstētās slimības. Ja tās lieto kopā ar citām zālēm, piemēram, kā papildterapiju krampju ārstēšanai, devu var ietekmēt arī citu zāļu lietošana.

Papildu informāciju par *Votubia* lietošanu skatīt zāļu lietošanas instrukcijā vai jautāt ārstam vai farmaceitam.

Kā *Votubia* darbojas?

Votubia aktīvā viela everolīms ir pretaudzēju līdzeklis, kas darbojas, bloķējot enzīmu, ko dēvē par "rapamicīna mērķa receptoru zīdītājiem" (*mTOR*), kura aktivitāte *SEGA* vai nieru angioliipoleiomiomas pacientiem audzēja šūnās ir palielināta. Organismā everolīms vispirms piesaistās proteīnam FKBP-12, kas atrodas šūnās, veidojot „kompleksu”. Šis komplekss pēc tam bloķē *mTOR*. Tā kā *mTOR* ir iesaistīts šūnu dalīšanās kontrolē un asinsvadu augšanā, *Votubia* novērš vēža šūnu dalīšanos un samazina to asinsapgādi. Tiek uzskatīts, ka *mTOR* arī ietekmē krampjus, kas rodas tuberozā sklerozes pacientiem, bet vēl nav pilnībā izprasts kā zāles darbojas krampjus novēršanā.

Kādas bija *Votubia* priekšrocības šajos pētījumos?

Tika pierādīta *Votubia* efektivitāte *SEGA* un nieru angioliipoleiomiomas pacientu ārstēšanā, samazinot audzēju izmērus. Tika arī pierādīta to efektivitāte tuberozās sklerozes izraisīto parciālu lēkmju samazināšanā.

SEGA

Tuberozās sklerozes izraisīta *SEGA* audzēja gadījumā *Votubia* iedarbību noskaidroja divos pamatpētījumos, pirmajā pētījumā iesaistot 28 pieaugušos un bērnus no trīs gadu vecuma. Galveno efektivitātes rādītāju noteica tas, cik lielā mērā pacienta galvas smadzeņu galvenais audzējs bija samazinājies pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas. Galvenais smadzeņu audzējs samazinājās uz pusi aptuveni 30 % pacientu un par apmēram trešdaļu aptuveni 70 % pacientu. Otrajā pētījumā tika iesaistīti 117 pacienti (tostarp 20 bērni vecumā līdz trim gadiem) un *Votubia* salīdzināja ar placebo (fiktīvu ārstēšanu). Galveno efektivitātes rādītāju noteica to cilvēku īpatsvars, kuri reaģēja uz ārstēšanu un kuru smadzeņu audzējs bija samazinājies vismaz par pusi pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas. Tā notika ar 35% pacientu (27 no 78 pacientiem), kas lietoja *Votubia*, salīdzinot ar nevienu pacientu no 39 pacientiem placebo grupā.

Nieru angioliipoleiomioma

Tuberozās sklerozes izraisītas nieru angioliipoleiomiomas gadījumā *Votubia* salīdzināja ar placebo, vienā pētījumā iesaistot 118 pieaugušos. Galveno efektivitātes rādītāju noteica to cilvēku īpatsvars, kuri reaģēja uz ārstēšanu un kuru nieru audzējs bija samazinājies vismaz par pusi. Tā notika ar 42 % pacientu (33 no 79 pacientiem), kuri lietoja *Votubia*, salīdzinot ar nevienu pacientu no 39 pacientiem placebo grupā.

Parciālās lēkmes

Lietojot *Votubia* kā papildterapiju tuberozās sklerozes izraisīto parciālo lēkmju ārstēšanā, kuras pietiekami nebija iespējams kontrolēt ar citiem līdzekļiem, ieguvumi tika konstatēti vienā pētījumā. Tajā tika iesaistīti 366 pieaugušie un bērni no divu gadu vecuma. *Votubia* kā papildterapijas divu veidu dozēšana (izstrādāta tā, lai līmenis asinīs būtu zemāks vai augstāks) tika salīdzināta ar placebo. Pirms ārstēšanas pacientiem vidēji bija 16 līdz 17 lēkmes nedēļā un tika uzskatīts, ka pacientu reakcija ir

redzama, ja lēkmju skaits samazinājās par vismaz 50%. Reakcija bija redzama 28% (33 no 117 pacientiem) grupā ar zemu zāļu līmeni asinīs un 40% (52 no 130 pacientiem) grupā ar augstu zāļu līmeni asinīs, salīdzinot ar 15% (18 no 119 pacientiem), kuri saņēma placebo. Kopumā pacientiem, kuri saņēma *Votubia*, novēroja attiecīgi 29 un 40% lēkmju samazinājumu ārstēšanas laikā, salīdzinot ar 15% placebo grupā.

Kāds risks pastāv, lietojot *Votubia*?

Pētījumos ar *Votubia* visbiežāk novērotās blakusparādības (vairāk nekā 1 pacientam no 10) bija akne, stomatīts (mutes gļotādas iekaisums), augšējo elpceļu infekcijas (saaukstēšanās), nazofaringīts (deguna un rīkles iekaisums), sinusīts (sīnusu iekaisums), klepus, pneimonija (plaušu infekcija), urīnceļu infekcija, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, neregulāras menstruācijas (mēnešreizes) un amenoreja (menstruāciju trūkums), galvassāpes, caureja, vemšana, izsitumi, nogurums, drudzis un samazināta ēstgriba. Pilnu visu ziņoto blakusparādību sarakstu, lietojot *Votubia*, skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

Votubia nedrīkst lietot cilvēki ar paaugstinātu jutību (alerģiju) pret everolīmu, citām līdzīgām zālēm, piemēram, sirolīmu un temsirolīmu, vai arī kādu citu šo zāļu sastāvdaļu.

Kāpēc *Votubia* ir reģistrētas ES?

Eiropas Zāļu aģentūra atzīmēja, ka *Votubia* mazina galvas smadzeņu audzēju izmēru pieaugušajiem un bērniem ar tuberozo sklerozi un sagaidāms, ka attiecīgi mazināsies SEGA pazīmes un simptomi, piemēram, krampji, hidrocefālija (šķidruma uzkrāšanās galvas smadzenēs) un paaugstināts spiediens galvas smadzenēs. Lai gan šīs slimības gadījumā standarta ārstēšanas veids ir operācija, paredzams, ka *Votubia* sniegs ieguvumu pacientiem, kuriem audzēju nevar izņemt ķirurģiski. Tika arī pierādīts, ka *Votubia* samazina nieru audzēju izmērus pacientiem ar nieru angiomiolipomu, un, ka zāles ir iedarbīgas kā papildterapija tuberozās sklerozes izraisīto parciālo lēkmju kontrolē, kas pienācīgi nereaģē uz citiem ārstēšanas veidiem. Tika uzskatīts, ka šo zāļu blakusiedarbības ir kontrolējamas un pārsvarā vieglas vai mērenas. Tādēļ aģentūra nolēma, ka pacienta ieguvums, lietojot *Votubia*, pārsniedz šo zāļu radīto risku, un ieteica izsniegt šo zāļu reģistrācijas apliecību.

Votubia sākotnēji tika piemērota "reģistrācija ar nosacījumiem", jo par šīm zālēm bija sagaidāmi papildu dati, īpaši, par to ilgtermiņa iedarbību. Tā kā uzņēmums iesniedza vajadzīgo papildu informāciju, zāļu reģistrāciju ar nosacījumiem aizstāja ar parasto reģistrāciju.

Kas tiek darīts, lai nodrošinātu drošu un efektīvu *Votubia* lietošanu?

Zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā tika ietverti ieteikumi un piesardzības pasākumi, kas jāievēro veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, lai garantētu drošu un efektīvu *Votubia* lietošanu.

Tāpat kā par visām zālēm, dati par *Votubia* lietošanu tiek pastāvīgi uzraudzīti. Ziņotās ar *Votubia* lietošanu saistītās blakusparādības tiek rūpīgi izvērtētas, un tiek veikti visi pacientu aizsardzībai nepieciešamie pasākumi.

Cita informācija par *Votubia*

2011. gada 2. septembrī *Votubia* saņēma reģistrācijas apliecību, kas derīga visā ES. Tā 2015. gada 16. novembrī tika aizstāta ar parasto reģistrāciju.

Sīkāka informācija par *Votubia* ir atrodama aģentūras tīmekļa vietnē: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports. Plašāka informācija par ārstēšanu ar *Votubia* ir pieejama zāļu lietošanas instrukcijā (kas arī ir *EPAR* daļa) vai sazinoties ar ārstu vai farmaceitu.

Retu slimību ārstēšanai paredzēto zāļu komitejas atzinuma kopsavilkums par *Votubia* ir atrodams aģentūras tīmekļa vietnē: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designations.

Šis kopsavilkums pēdējo reizi atjaunināts 2018. aprīlī.