



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Votubia (*everolimus*)

Przegląd wiedzy na temat leku **Votubia** i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

Co to jest lek **Votubia** i w jakim celu się go stosuje

Lek **Votubia** stosuje się w leczeniu następujących łagodnych (niezłośliwych) guzów wywołanych przez chorobę genetyczną stwardnienie guzowate:

- podwysciółkowy gwiaździak olbrzymiokomórkowy (SEGA), łagodny guz mózgu – u dorosłych i dzieci, u których guza mózgu nie można usunąć operacyjnie;
- naczyniakomięśniakotłuszczak, łagodny guz nerek – u dorosłych, u których istnieje ryzyko wystąpienia powikłań, lecz którzy nie wymagają pilnego leczenia operacyjnego.

Lek stosuje się także w ramach leczenia uzupełniającego u pacjentów od 2. roku życia z napadami (drgawkami) związanymi ze stwardnieniem guzowatym, u których nie wystąpiła odpowiedź na inne metody leczenia. Lek **Votubia** stosuje się w leczeniu częściowych napadów drgawkowych (napady rozpoczynające się w jednej części mózgu), które mogą, lecz nie muszą, rozprzestrzenić się na cały mózg (wtórne uogólnienie).

Lek zawiera substancję czynną ewerolimus.

Stwardnienie guzowate jest chorobą rzadko występującą, a zatem w dniu 4 sierpnia 2010 r. **Votubia** uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).

Jak stosować lek **Votubia**

Leczenie lekiem **Votubia** powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu stwardnienia guzowatego i w monitorowaniu stężenia leku we krwi. Lek dostępny jest w postaci tabletek (2,5, 5 i 10 mg) oraz tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (1, 2, 3 i 5 mg). Przyjmuje się go doustnie raz na dobę zawsze o tej samej porze, niezależnie od posiłków.

W przypadku SEGA, oraz w ramach leczenia uzupełniającego napadów drgawkowych, dawka początkowa zależy od powierzchni ciała pacjenta (wyliczanej na podstawie wzrostu i masy ciała) i wieku pacjenta, ale lekarz dostosuje dawkę odpowiednio do stężenia leku we krwi pacjenta oraz do stopnia jego tolerancji na leczenie.



Zalecana dawka dla pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem wynosi 10 mg raz na dobę. Jeżeli u pacjentów wystąpią poważne działania niepożądane, lekarz może obniżyć dawkę lub czasowo przerwać leczenie.

Na początku leczenia konieczne może być zmniejszenie dawki lub zaniechanie leczenia u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, w zależności od stopnia osłabienia oraz zależnie od wieku pacjenta i leczonej choroby. W przypadku stosowania razem z innymi lekami, np. jako leczenie uzupełniające napady drgawkowe, przyjmowanie tych leków również może wpływać na wielkość dawki.

Więcej informacji o sposobie stosowania leku Votubia znajduje się w ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

Jak działa lek Votubia

Substancja czynna leku Votubia, ewerolimus, jest lekiem przeciwnowotworowym. Jego działanie polega na blokowaniu enzymu zwanego ssaczem celem rapamycyny, którego aktywność zwiększa się w komórkach nowotworowych u pacjentów z SEGA lub z naczyniakomięśniakotłuszczakiem. Wewnątrz organizmu ewerolimus łączy się najpierw z białkiem zwanym FKBP-12 występującym w komórkach, tworząc „kompleks”. Kompleks ten blokuje mTOR. Ponieważ mTOR uczestniczy w kontroli procesu podziałów komórkowych oraz we wzroście naczyń krwionośnych, lek Votubia zapobiega podziałowi komórek nowotworowych i ogranicza dopływ krwi do nich. Uważa się, że mTOR odgrywa rolę w pojawianiu się napadów drgawkowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, ale nie wiadomo dokładnie w jaki sposób lek im zapobiega.

Korzyści ze stosowania leku Votubia wykazane w badaniach

Wykazano, że lek Votubia jest skuteczny w leczeniu pacjentów z SEGA i naczyniakomięśniakotłuszczakiem, ponieważ powoduje zmniejszenie objętości guzów. Ponadto lek okazał się skuteczny w łagodzeniu częściowych napadów drgawkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym.

SEGA

W przypadku SEGA wywołanego stwardnieniem guzowatym lek Votubia oceniano w dwóch badaniach głównych: w pierwszym badaniu wzięło udział 28 osób dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 3 lat. Głównym kryterium oceny skuteczności działania leku był stopień skurczenia się głównego guza mózgu u pacjenta po sześciu miesiącach leczenia: u około 30% pacjentów główny guz mózgu skurczył się o połowę, a u około 70% – mniej więcej o jedną trzecią. W drugim badaniu wzięło udział 117 pacjentów (w tym 20 dzieci w wieku poniżej 3 lat) i porównywano w nim produkt Votubia z placebo (leczenie obojętne). Głównym kryterium oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie i u których guz mózgu skurczył się co najmniej o połowę po sześciu miesiącach leczenia. Nastąpiło to u 35% (27 z 78 pacjentów) pacjentów leczonych produktem Votubia, natomiast wśród 39 pacjentów przyjmujących placebo poprawa nie nastąpiła u żadnego z nich.

Naczyniakomięśniakotłuszczak

W przypadku naczyniakomięśniakotłuszczaka wywołanego stwardnieniem guzowatym lek Votubia porównywano z placebo w jednym badaniu z udziałem 118 osób dorosłych. Głównym kryterium oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie i u których guz nerki skurczył się przynajmniej o połowę. Nastąpiło to u 42% (33 z 79) pacjentów leczonych produktem

Votubia, natomiast wśród 39 pacjentów przyjmujących placebo poprawa nie nastąpiła u żadnego z nich.

Częściowe napady drgawkowe

Korzyści ze stosowania leku Votubia jako leczenia uzupełniającego częściowych napadów drgawkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym, których nie udało się dostatecznie opanować za pomocą innych leków, wykazano w jednym badaniu głównym. Wzięło w nich udział 366 osób dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 2 lat. W badaniu tym porównano dwa różne schematy dawkowania leku Votubia jako leczenia uzupełniającego (mającego wywołać mniejsze lub większe stężenie we krwi) z placebo. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów występowało średnio od 16 do 17 napadów tygodniowo, a za wystąpienie odpowiedzi uznano zmniejszenie liczby napadów o 50%. Odpowiedź zaobserwowano u 28% (33 z 117 pacjentów) z niższym stężeniem leku we krwi oraz u 40% (52 ze 130 pacjentów) w grupie z wyższym stężeniem we krwi, w porównaniu z 15% (18 ze 119) pacjentów przyjmujących placebo. Ogółem u pacjentów przyjmujących lek Votubia wystąpiło zmniejszenie liczby napadów w trakcie leczenia odpowiednio o 29 i 40 % w porównaniu ze zmniejszeniem o 15% u pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko związane ze stosowaniem produktu Votubia

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Votubia (mogące wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: trądzik, zapalenie jamy ustnej (zapalenie wyściółki jamy ustnej), zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia), zapalenie nosogardzieli (stan zapalny nosa i gardła), zapalenie zatok, kaszel, zapalenie płuc (zakażenie płuc), zakażenie dróg moczowych, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, nieregularne miesiączki, brak miesiączki, bóle głowy, biegunka, wymioty, wysypka, zmęczenie, gorączka i zmniejszenie apetytu. Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Votubia znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Leku Votubia nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na ewerolimus, inne podobne leki, takie jak syrolimus i temsyrolimus, lub którykolwiek składnik leku.

Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Votubia w UE

Europejska Agencja Leków uznała, że wykazano, iż lek Votubia zmniejsza rozmiary guzów mózgu u dorosłych i dzieci ze stwardnieniem guzowatym, i można się spodziewać, że spowoduje to złagodzenie objawów SEGA, takich jak napady, wodogłowie (nagromadzenie płynu w mózgu) oraz podwyższone ciśnienie śródmózgowe. Chociaż w tym schorzeniu standardem jest wciąż leczenie operacyjne, oczekuje się, że stosowanie leku Votubia przyniesie korzyść pacjentom, u których guza nie można usunąć chirurgicznie. Wykazano również, że lek Votubia zmniejsza rozmiary guzów nerki u pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem oraz wykazał korzystne działanie jako leczenie uzupełniające w opanowywaniu częściowych napadów drgawkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia. Działania niepożądane leku uznano za łatwe do opanowania i miały one zwykle łagodny lub umiarkowany przebieg. Agencja uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Votubia przewyższają ryzyko, i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania.

Lek Votubia uzyskał pierwotnie „warunkowe dopuszczenie do obrotu”, ponieważ spodziewano się dodatkowych informacji na temat leku, zwłaszcza jego działania długoterminowego. Jako że firma dostarczyła dodatkowe wymagane informacje, pozwolenie zmieniono z warunkowego na pełne.

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Votubia?

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Votubia w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania leku Votubia są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Votubia są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Inne informacje dotyczące leku Votubia

Lek Votubia otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej UE od dnia 2 września 2011 r. W dniu 16 listopada 2015 r. pozwolenie warunkowe zmieniono na pełne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Dalsze informacje na temat leku Votubia znajdują się na stronie internetowej Agencji pod adresem: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leczenia produktem Votubia należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta (także część EPAR) bądź skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Streszczenie opinii Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych dotyczącej leku Votubia znajduje się na stronie internetowej Agencji: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designations.

Data ostatniej aktualizacji: 04.2018.