



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Votubia (*everolimus*)

Um resumo sobre o Votubia e porque está autorizado na UE

### O que é o Votubia e para que é utilizado?

O Votubia é um medicamento utilizado no tratamento dos seguintes tumores benignos (não cancerígenos) causados pela esclerose tuberosa (uma doença genética):

- astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA), um tumor cerebral benigno; nesta indicação é administrado em adultos e crianças cujo tumor cerebral não pode ser removido cirurgicamente;
- angiomiolipoma renal, um tumor renal benigno; nesta indicação é administrado em adultos que apresentam risco de desenvolver complicações, mas que não necessitam de intervenção cirúrgica imediata.

O medicamento é utilizado igualmente como tratamento adjuvante em doentes a partir dos 2 anos com convulsões (crises epiléticas) relacionadas com a esclerose tuberosa que não tenham respondido adequadamente a outros tratamentos. O Votubia é utilizado no tratamento de crises epiléticas parciais (crises epiléticas que têm início numa zona do cérebro) e que podem ou não alastrar-se a todo o cérebro (generalização secundária).

O Votubia contém a substância ativa everolimus.

A esclerose tuberosa é uma doença rara, e o Votubia foi designado medicamento órfão (medicamento utilizado em doenças raras) a 4 de agosto de 2010.

### Como se utiliza o Votubia?

O tratamento com o Votubia deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da esclerose tuberosa e na monitorização dos níveis do medicamento no sangue. Está disponível na forma de comprimidos (2,5 mg, 5 mg e 10 mg) e de comprimidos dispersíveis (1 mg, 2 mg, 3 mg e 5 mg) e é tomado por via oral uma vez por dia, todos os dias à mesma hora, com ou sem alimentos.

No tratamento do SEGA e na utilização como tratamento adjuvante de convulsões, a dose inicial depende da área de superfície corporal (calculada com base na altura e no peso do doente) e da idade do doente, sendo necessários ajustes de dose tendo em conta os níveis do medicamento no sangue e a tolerância de cada doente ao medicamento.



Nos doentes com angiomiolipoma renal, a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia. Se os doentes apresentarem efeitos secundários graves, o médico poderá decidir reduzir a dose ou interromper temporariamente o tratamento.

Pode ser necessário reduzir as doses iniciais ou evitar o tratamento em doentes com insuficiência hepática, dependendo da gravidade da doença, da idade do doente e da doença para a qual estão a ser tratados. Quando utilizado em associação com outros medicamentos, por exemplo como tratamento adjuvante para convulsões, a dose pode igualmente ser afetada por outros medicamentos que estejam a ser tomados.

Para mais informações sobre a utilização do Votubia, consulte o Folheto Informativo ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

## **Como funciona o Votubia?**

A substância ativa do Votubia, o everolímus, é um medicamento antitumoral que bloqueia uma enzima denominada «alvo da rapamicina nos mamíferos» (mTOR), a qual regista maior atividade nas células tumorais dos doentes com SEGA ou angiomiolipoma renal. No organismo, o everolímus liga-se a uma proteína denominada FKBP-12, localizada no interior das células, para formar um «complexo». Este complexo bloqueia posteriormente a mTOR. Uma vez que a mTOR está envolvida no controlo da divisão celular e no crescimento dos vasos sanguíneos, o Votubia inibe a divisão das células tumorais e reduz o seu fornecimento de sangue. Pensa-se que a mTOR está envolvida nas convulsões que ocorrem nos doentes com esclerose tuberosa, embora o seu modo de funcionamento na prevenção de crises não seja totalmente conhecido.

## **Quais os benefícios demonstrados pelo Votubia durante os estudos?**

O Votubia demonstrou ser eficaz no tratamento de doentes com SEGA e angiomiolipoma renal ao diminuir o volume dos tumores. O Votubia também demonstrou ser eficaz na redução das crises epiléticas parciais associadas à esclerose tuberosa.

### **SEGA**

No SEGA causado por esclerose tuberosa, o Votubia foi estudado em dois estudos principais: o primeiro incluiu 28 adultos e crianças com três anos ou mais, em que o principal parâmetro de eficácia se baseou na diminuição do tumor cerebral principal do doente após seis meses de tratamento; o tumor cerebral principal diminuiu para metade em aproximadamente 30 % dos doentes e em cerca de um terço em aproximadamente 70 % dos doentes. O segundo estudo incluiu 117 doentes (incluindo 20 crianças com menos de 3 anos) e comparou o Votubia com um placebo (tratamento simulado). O principal parâmetro de eficácia foi a percentagem de doentes que responderam ao tratamento e nos quais o tamanho do tumor cerebral diminuiu pelo menos para metade após seis meses de tratamento. O tumor diminuiu para, pelo menos, metade em 35 % dos doentes (27 em cada 78 doentes) tratados com o Votubia, em comparação com nenhuma diminuição registada nos 39 doentes que receberam o placebo.

### **Angiomiolipoma renal**

No angiomiolipoma renal causado por esclerose tuberosa, o Votubia foi comparado com um placebo num estudo que incluiu 118 adultos. O principal parâmetro de eficácia foi a percentagem de doentes que respondeu ao tratamento e nos quais o tamanho do tumor renal diminuiu pelo menos para metade; essa redução foi observada em 42 % dos doentes (33 em 79 doentes) tratados com o

Votubia, em comparação com nenhuma diminuição registada nos 39 doentes que receberam o placebo.

### **Crises parciais**

Os benefícios do Votubia como tratamento adjuvante de crises parciais de epilepsia relacionadas com a esclerose tuberosa que não tinham sido suficientemente controladas por outros tratamentos foram demonstrados num estudo principal. Este estudo principal incluiu 366 adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade. Dois regimes posológicos distintos de tratamento adjuvante com o Votubia (adaptados para proporcionar níveis mais baixos ou mais elevados no sangue) foram comparados com um placebo. Antes do início do tratamento, os doentes tinham, em média, 16 a 17 convulsões por semana, tendo a resposta sido definida através de uma redução das crises de pelo menos 50 %. Esta resposta foi observada em 28 % (33 de 117 doentes) no grupo de nível sanguíneo baixo e 40 % (52 de 130 doentes) no grupo de nível sanguíneo elevado, em comparação com 15 % (18 de 119) dos doentes que recebem o placebo. Globalmente, os doentes a quem o Votubia foi administrado registaram uma redução no número de crises de 29 e 40 % respetivamente, durante o tratamento, em comparação com uma redução de 15 % nos que receberam placebo.

### **Quais são os riscos associados ao Votubia?**

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Votubia (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) são acne, estomatite (inflamação da cavidade oral), infeções do trato respiratório superior (constipações), nasofaringite (inflamação do nariz e da garganta), sinusite (inflamação dos seios paranasais), tosse, pneumonia (infeção dos pulmões), infeção das vias urinárias, aumento dos níveis de colesterol no sangue, menstruação irregular e amenorreia (ausência de períodos menstruais), dor de cabeça, diarreia, vômitos, erupção cutânea, cansaço, febre e diminuição do apetite. Para a lista completa dos efeitos secundários comunicados relativamente ao Votubia, consulte o Folheto Informativo.

A utilização do Votubia está contraindicada em pessoas hipersensíveis (alérgicas) ao everolímus, a medicamentos relacionados, como o sirolímus e o temsirolímus, ou a qualquer outro componente do medicamento.

### **Porque está o Votubia autorizado na UE?**

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu que o Votubia demonstrou ser eficaz na redução do tamanho dos tumores cerebrais em adultos e crianças com esclerose tuberosa e que é previsível que esse efeito reduza os sinais e sintomas do SEGA, tais como convulsões, hidrocefalia (acumulação de líquido no cérebro) e aumento da pressão intracraniana. Embora a cirurgia continue a ser o tratamento padrão para esta doença, espera-se que o Votubia seja benéfico para os doentes com tumores não operáveis. O Votubia demonstrou também ser eficaz na redução do tamanho dos tumores renais em doentes com angiomiolipoma renal e demonstrou ser benéfico como tratamento adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais relacionadas com a esclerose tuberosa que não tenham respondido suficientemente a outra terapia. Os efeitos secundários do medicamento foram considerados controláveis e foram geralmente ligeiros a moderados. Por conseguinte, a Agência concluiu que os benefícios do Votubia são superiores aos seus riscos e recomendou a concessão de uma autorização de introdução no mercado para o medicamento.

Foi inicialmente concedida ao Votubia uma autorização condicional. Isto significa que se aguardavam mais dados sobre este medicamento, em particular sobre os seus efeitos de longo prazo. Dado a

empresa ter apresentado a informação adicional necessária, a autorização passou de condicional a plena.

## **Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz do Votubia?**

No Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo foram igualmente incluídas advertências e precauções a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes para a utilização segura e eficaz do Votubia.

Tal como para todos os medicamentos, os dados sobre a utilização do Votubia são continuamente monitorizados. Os efeitos secundários comunicados com o Votubia são cuidadosamente avaliados e são tomadas todas as medidas necessárias para proteger os doentes.

## **Outras informações sobre o Votubia**

Em 2 de setembro de 2011, o Votubia recebeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a UE. Em 16 de novembro de 2015, a autorização passou a autorização plena.

Mais informações sobre o Votubia podem ser encontradas no sítio Internet da Agência: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports). Para mais informações sobre o tratamento com o Votubia, leia o Folheto Informativo (também parte do EPAR) ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

O resumo do parecer emitido pelo Comité dos Medicamentos Órfãos para o Votubia pode ser consultado no sítio Internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designations](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designations).

Este resumo foi atualizado pela última vez em 04-2018.