



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Votubia (*everolimus*)

Pregled zdravila *Votubia* in zakaj je odobreno v EU

### Kaj je zdravilo *Votubia* in za kaj se uporablja?

*Votubia* je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje naslednjih benignih (nerakavih) tumorjev, ki jih povzroča genetska bolezen, imenovana tuberozna skleroza:

- subependimskega gigantoceličnega astrocitoma (SEGA), tj. benignega možganskega tumorja, pri odraslih in otrocih, pri katerih tumorjev ni mogoče odstraniti s kirurškim posegom;
- ledvičnega angiomiolipoma, tj. benignega tumorja ledvic, pri odraslih, ki so izpostavljeni tveganju za pojav zapletov, vendar takojšnji kirurški poseg pri njih ni potreben.

Zdravilo se uporablja tudi kot dodatek k zdravljenju pri bolnikih od drugega leta starosti z napadi, povezanimi s tuberozno sklerozo, ki se niso odzvali na druga zdravljenja. Zdravilo *Votubia* se uporablja za napade parcialnega izvora (napade, ki se začnejo v enem delu možganov), ki se lahko razširijo na celotne možgane (sekundarna generalizacija) ali ne.

Zdravilo *Votubia* vsebuje učinkovino everolimus.

Tuberozna skleroza je redka bolezen, zato je bilo zdravilo *Votubia* 4. oktobra 2010 določeno kot „zdravilo sirota“ (zdravilo za zdravljenje redkih bolezni).

### Kako se zdravilo *Votubia* uporablja?

Zdravljenje z zdravilom *Votubia* mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberozne skleroze in s spremljanjem ravni zdravila v krvi. Na voljo je v obliki tablet (2,5 mg, 5 mg in 10 mg) in disperzibilnih tablet (1 mg, 2 mg, 3 mg in 5 mg) ter se jemlje peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času, vedno s hrano ali vedno brez nje.

Začetni odmerek pri subependimskem gigantoceličnem astrocitomu in kadar se uporablja kot dodatek k zdravljenju je odvisen od bolnikove telesne površine (izračunane na podlagi njegove telesne višine in mase) in bolnikove starosti, vendar ga zdravnik lahko prilagodi glede na koncentracijo zdravila v krvi bolnika in glede na to, kako dobro ga ta prenaša.

Pri bolnikih z ledvičnim angiomiolipomom je priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan. Če pri bolniku pride do hudih neželenih učinkov, bo zdravnik morda moral odmerek zmanjšati ali zdravljenje začasno prekiniti.



Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter bo začetni odmerek morda treba zmanjšati ali se zdravljenju izogniti, odvisno od resnosti težave ter od starosti in stanja bolnika, zaradi katerega se zdravi. Ko se uporablja skupaj z drugimi zdravili, npr. kot dodatek k zdravljenju napadov, lahko na odmerek vplivajo tudi druga zdravila, ki so bila vzeta.

Za več informacij glede uporabe zdravila Votubia glejte navodilo za uporabo ali se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **Kako zdravilo Votubia deluje?**

Zdravilna učinkovina zdravila Votubia, everolimus, je protitumorsko zdravilo, ki deluje tako, da zavira delovanje encima, imenovanega „tarča rapamicina pri sesalcih“(mTOR), ki v tumorskih celicah pri bolnikih s subependimskim gigantoceličnim astroцитomom ali ledvičnim angiomiolipomom deluje s povečanim delovanjem. Everolimus se v telesu najprej veže na beljakovino v celicah, imenovano FKBP-12, in z njo tvori „skupek“. Ta skupek nato zavira beljakovino mTOR. Ker mTOR sodeluje pri nadzoru delitve celic in rasti krvnih žil, zdravilo Votubia preprečuje delitev tumorskih celic in zmanjšuje njihovo oskrbo s krvjo. Za mTOR se predvideva tudi, da sodeluje pri napadih, ki se pojavijo pri bolnikih s tuberozno sklerozo, vendar ni v celoti razumljeno, kako jih zdravilo prepreči.

## **Kakšne koristi je zdravilo Votubia izkazalo v študijah?**

Zdravilo Votubia se je izkazalo kot učinkovito pri zdravljenju bolnikov s subependimskim gigantoceličnim astroцитomom in ledvičnim angiomiolipomom, saj je vplivalo na zmanjšanje velikosti tumorjev. Prav tako se je izkazalo za učinkovito pri zmanjševanju števila napadov parcialnega izvora, povezanih s tuberozno sklerozo.

### **SEGA**

Zdravilo Votubia so pri bolnikih s subependimskim gigantoceličnim astroцитomom, ki ga povzroča tuberozna sklerozna, proučevali v dveh glavnih študijah: v prvo je bilo vključenih 28 odraslih in otrok, starejših od treh let. Glavno merilo učinkovitosti je temeljilo na zmanjšanju bolnikovega glavnega možganskega tumorja po šestih mesecih zdravljenja: glavni možganski tumor se je zmanjšal za polovico pri okoli 30 % bolnikov in za eno tretjino pri okoli 70 % bolnikov. V drugi študiji je sodelovalo 117 bolnikov (vključno z 20 otroki, mlajšimi od treh let), v njej pa so zdravilo Votubia primerjali s placebom (zdravilom brez zdravilne učinkovine). Glavno merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje in katerih možganski tumor se je po šestih mesecih zdravljenja zmanjšal vsaj za polovico. Do tega je prišlo pri 35 % (27 od 78) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Votubia, medtem ko med 39 bolniki, ki so prejeli placebo, do tega ni prišlo pri nobenem bolniku.

### **Ledvični angiomiolipom**

Pri ledvičnem angiomiolipomu, ki ga povzroča tuberozna sklerozna, so zdravilo Votubia primerjali s placebom v študiji, ki je vključevala 118 odraslih. Glavno merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje in katerih ledvični tumor se je zmanjšal vsaj za polovico, kar je bilo opaženo pri 42 % (33 od 79) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Votubia, medtem ko med 39 bolniki, ki so prejeli placebo, do tega ni prišlo pri nobenem bolniku.

### **Napadi parcialnega izvora**

Koristi zdravila Votubia kot dodatka k zdravljenju napadov parcialnega izvora, povezanih s tuberozno sklerozo, ki niso bili ustrezno uravnani z drugimi zdraviljenji, so bile predstavljene v eni glavni študiji.

Vključevala je 366 odraslih in otrok, starejših od dveh let. Dva različna režima odmerjanja zdravila Votubia kot dodatka k zdravljenju (prilagojena tako, da se dosežejo višje ali nižje ravni zdravila v krvi) so primerjali s placebo. Pred zdravljenjem so bolniki imeli v povprečju 16–17 napadov na teden, kot odziv pa se je štelo zmanjšanje števila napadov za vsaj 50 %. Ta odziv je bil opažen pri 28 % (33 od 117) bolnikov v skupini z nižjo ravniyo zdravila Votubia v krvi in pri 40 % (52 od 130) bolnikov v skupini z višjo ravniyo zdravila v Votubia v krvi, medtem kot je v skupini, ki je prejemale placebo bil odziv opažen pri 15 % (18 od 119) bolnikov. Pri bolnikih, ki so prejemale zdravilo Votubia, je med zdravljenjem prišlo do 29 % oziroma 40 % zmanjšanja števila napadov, v primerjavi s 15 % zmanjšanjem števila napadov pri tistih, ki so jemali placebo.

## **Kakšna tveganja so povezana z zdravilom Votubia?**

Najpogostejši neželeni učinki zdravila Votubia (opaženi pri več kot 1 bolniku od 10) so akne, stomatitis (vnetje ustne sluznice), okužbe zgornjih dihal (prehladi), nazofaringitis (okužbe nosu in žrela), sinuzitis (vnetje sinusov), kašelj, pljučnica (okužba pljuč), okužbe sečil, povečane ravni holesterola v krvi, neredne menstruacije, amenoreja (izostanek menstruacij), glavobol, driska, bruhanje, izpuščaji, utrujenost, povišana telesna temperatura in zmanjšan tek. Za celoten seznam neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Votubia, glejte navodilo za uporabo.

Zdravila Votubia ne smejo uporabljati osebe, ki so preobčutljive za (alergične na) everolimus, katera koli druga podobna zdravila, kot sta sirolimus in temsirolimus, ali katero koli drugo sestavino zdravila.

## **Zakaj je bilo zdravilo Votubia odobreno v EU?**

Evropska agencija za zdravila je menila, da je bilo dokazano, da zdravilo Votubia zmanjšuje velikost možganskih tumorjev pri odraslih in otrocih s tuberozno sklerozo, s čimer naj bi pripomoglo k zmanjšanju znakov in simptomov subependimskega gigantoceličnega astrocitoma, kot so epileptični napadi, hidrocefalus (nabiranje tekočine v možganih) in povišan tlak v možganih. Čeprav se ta bolezen običajno zdravi s kirurškim posegom, se pričakuje, da bo zdravilo Votubia koristilo bolnikom, pri katerih tumorja ni mogoče operirati. Zdravilo Votubia tudi dokazano zmanjšuje velikost ledvičnih tumorjev pri bolnikih z ledvičnim angiomiolipomom. Prav tako se je pokazalo za koristno kot dodatek k zdravljenju pri upravljanju napadov parcialnega izvora, povezanih z tuberozno sklerozo, ki se niso zadostno odzvali na druge terapije. Neželeni učinki tega zdravila, ki so na splošno blagi ali zmerni, so bili ocenjeni kot obvladljivi. Agencija je zato zaključila, da koristi zdravila Votubia odtehtajo z njim povezana tveganja, in priporočila, da se zanj izda dovoljenje za promet.

Zdravilo Votubia je prvotno pridobilo „pogojno dovoljenje za promet“, ker je bilo pričakovanih še več dokazov o zdravilu, zlasti o njegovih dolgoročnih učinkih. Ker je družba predložila dodatne zahtevane podatke, je bilo dovoljenje za promet spremenjeno iz pogojnega v običajno.

## **Kateri ukrepi se izvajajo za zagotovitev varne in učinkovite uporabe zdravila Votubia?**

Priporočila in varnostni ukrepi, ki jih morajo za varno in učinkovito uporabo zdravila Votubia upoštevati zdravstveni delavci in bolniki, so vključeni v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za njegovo uporabo.

Tako kot za vsako zdravilo se tudi podatki o uporabi zdravila Votubia stalno spremljajo. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Votubia, se skrbno ovrednotijo in po potrebi se sprejmejo ukrepi za zaščito bolnikov.

## Druge informacije o zdravilu Votubia

Za zdravilo Votubia je bilo 2. septembra 2011 izdano dovoljenje za promet, veljavno po vsej EU. To je bilo 16. novembra 2015 spremenjeno v običajno dovoljenje za promet.

Nadaljnje informacije za zdravilo Votubia so na voljo na spletni strani agencije: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Za več informacij o zdravljenju z zdravilom Votubia preberite navodilo za uporabo (ki je prav tako del EPAR) ali se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Povzetek mnenja Odbora za zdravila sirote o zdravilu Votubia je na voljo na spletni strani agencije: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations).

Povzetek je bil nazadnje posodobljen 04-2018.