



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Votubia (*everolimus*)

Información general sobre *Votubia* y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE

¿Qué es *Votubia* y para qué se utiliza?

Votubia es un medicamento utilizado para el tratamiento de los siguientes tumores benignos (no cancerosos) causados por la enfermedad genética esclerosis tuberosa:

- el astrocitoma subependimial de células gigantes (SEGA), un tumor cerebral benigno, en cuyos casos se utiliza en adultos y niños a los cuales no se puede extirpar quirúrgicamente el tumor;
- El angiomiolipoma renal, un tumor renal benigno, donde se utiliza en adultos con riesgo de desarrollar complicaciones pero que no precisan de una intervención quirúrgica inmediata.

El medicamento también se utiliza como tratamiento adicional en pacientes a partir de los 2 años de edad con crisis epilépticas (convulsiones) relacionadas con la esclerosis tuberosa que no han respondido a otros tratamientos. *Votubia* se utiliza en crisis epilépticas de comienzo parcial (crisis que se inician en una parte del cerebro) que pueden o no propagarse hasta afectar a todo el cerebro (generalización secundaria)

Votubia contiene el principio activo everolimus.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad «rara», y *Votubia* fue designado «medicamento huérfano» (es decir, un medicamento utilizado en enfermedades raras) el 4 de agosto de 2010.

¿Cómo se usa *Votubia*?

El tratamiento con *Votubia* debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis tuberosa y en la vigilancia de las concentraciones sanguíneas del fármaco. Está disponible en forma de comprimidos (2,5, 5 y 10mg) y como comprimidos dispersables (1, 2, 3 y 5 mg) y se toma por vía oral una vez al día a la misma hora cada día, de manera coherente con o sin alimentos.

En el caso del SEGA, para su uso como tratamiento adicional en el caso de las crisis epilépticas, la dosis inicial dependerá de la superficie corporal (calculada a partir de la estatura y el peso del paciente) y de la edad del paciente, pero el médico ajustará la dosis dependiendo de las concentraciones sanguíneas del medicamento y del grado de tolerancia del paciente al medicamento.



En los pacientes con angiomiolipoma renal, la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Para tratar los efectos adversos, el médico puede reducir la dosis o interrumpir el tratamiento temporalmente.

Podría revelarse necesario reducir la dosis de partida, o evitar el tratamiento, en pacientes con disminución de la función hepática, dependiendo de hasta qué punto sea esta grave y de la edad y de la enfermedad del paciente al que se esté tratando. Cuando se utiliza conjuntamente con otros medicamentos, por ejemplo como tratamiento adicional contra la epilepsia, la dosis también podrá verse afectada por otros medicamentos que estén siendo administrados.

Para mayor información sobre el uso de Votubia, consulte el prospecto o contacte con su médico o farmacéutico.

¿Cómo actúa Votubia?

El principio activo de Votubia, el everolimus, es un medicamento antitumoral que actúa bloqueando una enzima denominada «diana de la rapamicina en los mamíferos» (mTOR), cuya actividad aumenta en las células tumorales de los pacientes con SEGA o angiomiolipoma renal. En el organismo, el everolimus se une a una proteína denominada FKBP-12 presente en el interior de las células formando un «complejo». Este complejo bloquea entonces la mTOR. Dado que la mTOR interviene en el control de la división celular y en la dilatación de los vasos sanguíneos, Votubia impide la división de las células tumorales y reduce su aporte sanguíneo. Se cree que mTOR también interviene en las crisis epilépticas que afectan a los pacientes con esclerosis tuberosa pero aún no se ha logrado entender plenamente cómo actúa el medicamento para prevenirlas.

¿Qué beneficios ha demostrado tener Votubia en los estudios realizados?

Votubia ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con SEGA y angiomiolipoma renal al reducir el volumen de los tumores. También se ha revelado eficaz en la reducción de las crisis epilépticas de inicio parcial asociadas con la esclerosis tuberosa.

SEGA

En el SEGA provocado por esclerosis tuberosa, Votubia se ha estudiado en dos estudios principales: en el primero participaron 28 adultos y niños a partir de tres años. El principal criterio para evaluar la eficacia se basó en la observación de hasta qué punto se contraía el principal tumor cerebral del paciente al cabo de seis meses de tratamiento: el tumor cerebral principal se contrajo en aproximadamente el 30% de los pacientes y alrededor de un tercio en aproximadamente el 70% de los pacientes. En el segundo estudio participaron 117 pacientes (incluidos 20 niños de menos de 3 años) y se comparó Votubia con placebo (un tratamiento ficticio). El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento y cuyo tumor cerebral se redujo al menos a la mitad al cabo de seis meses de tratamiento. Esto ocurrió en el 35% de los pacientes (27 de cada 78 pacientes) tratados con Votubia, frente a ninguno en el caso de los 39 pacientes a los que se administró placebo.

Angiomiolipoma renal

En el angiomiolipoma renal provocado por esclerosis tuberosa, Votubia se comparó con un placebo en un estudio con 118 adultos. El principal criterio para la evaluación de la eficacia fue la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento y cuyo tumor renal se había contraído al menos la mitad, lo

cual se observó en el 42% de los pacientes (33 de cada 79) tratados con Votubia, en comparación con ninguno de los 39 pacientes a los que se administró placebo.

Crisis epilépticas parciales

Los beneficios de Votubia como tratamiento adicional en las crisis epilépticas parciales relacionadas con la esclerosis tuberosa no suficientemente controladas con otros tratamientos han sido puestos de manifiesto en un estudio principal. En el estudio participaron 366 adultos y niños a partir de dos años. Se compararon con placebo dos regímenes diferentes de administración de tratamiento complementario con Votubia (adaptado para ofrecer mayores o menores niveles en la sangre). Antes del tratamiento, los pacientes sufrieron un promedio de 16 a 17 crisis epilépticas por semana y se consideró que la respuesta quedaba evidenciada por una reducción de las crisis epilépticas de al menos el 50%. Se apreció esta respuesta en el 28% (33 de cada 117 pacientes) en el grupo de nivel sanguíneo inferior y en el 40% (52 de cada 130 pacientes) en el grupo de nivel sanguíneo superior, en comparación con el 15% (18 de cada 119) de los pacientes a los que se administraba placebo. En general, los pacientes a los que se administró Votubia presentaban una disminución del 29% y del 40% respectivamente en el número de crisis epilépticas sufridas durante el tratamiento, frente a una reducción del 15% en aquellos a los que se administró placebo.

¿Cuáles son los riesgos asociados a Votubia?

Los efectos adversos más habituales con Votubia (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) son acné, estomatitis (inflamación del recubrimiento de la boca), infecciones del tracto respiratorio superior (resfriados), nasofaringitis (inflamación de la nariz y la garganta), sinusitis (inflamación del sinus), tos, neumonía (infección pulmonar), infección del tracto urinario, incremento de los niveles sanguíneos de colesterol, menstruación irregular (periodos), amenorrea (ausencia de periodos), dolor de cabeza, diarrea, vómitos, sarpullido, cansancio, fiebre y disminución del apetito. Para consultar la lista completa de efectos adversos notificados sobre Votubia, ver el prospecto.

Votubia no se debe utilizar en personas que sean hipersensibles (alérgicas) al everolimus, a medicamentos relacionados como sirolimus y temsirolimus o a cualquiera de los demás ingredientes.

¿Por qué se ha autorizado Votubia en la UE?

La Agencia Europea de Medicamentos consideró demostrado que Votubia reduce el tamaño de los tumores cerebrales en adultos y niños con esclerosis tuberosa, con lo que se espera que reduzca los signos y síntomas de SEGA, como crisis convulsivas, hidrocefalia (acumulación de líquido en el cerebro) e incremento de la presión dentro del cerebro. Aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento habitual para esta enfermedad, se espera que Votubia beneficie a los pacientes con tumores que no se pueden extirpar quirúrgicamente. Se ha revelado que Votubia también reduce el tamaño de los tumores renales en pacientes con angiomiolipoma renal y se ha revelado eficaz como tratamiento adicional en la gestión de las crisis de inicio parcial relacionadas con la esclerosis tuberosa que no han respondido adecuadamente a otra terapia. Los efectos adversos del medicamento se han considerado tolerables y son por lo general leves o moderados. En consecuencia, la Agencia decidió que los beneficios de Votubia son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización.

Votubia ha obtenido una «autorización condicional», lo que significa que queda pendiente la presentación de datos complementarios sobre el medicamento, en particular sobre sus efectos a largo plazo. Dado que la empresa ha facilitado la información adicional necesaria, la autorización fue modificada de «condicional» a «normal».

¿Qué medidas se han adoptado para garantizar un uso seguro y eficaz de Votubia?

Las recomendaciones y precauciones que deben seguir los profesionales sanitarios y los pacientes para un uso seguro y eficaz de Votubia se han incluido en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y el Prospecto.

Como para todos los medicamentos, los datos sobre el uso de Votubia se controlan permanentemente. Los efectos adversos notificados con Votubia son evaluados cuidadosamente, adoptándose las medidas que pudieran resultar necesarias para proteger a los pacientes.

Otras informaciones sobre Votubia

Votubia recibió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 2 de septiembre de 2011. Dicha autorización se convirtió en autorización plena el 16 de noviembre de 2015.

Puede encontrar información adicional sobre Votubia en el sitio web de la Agencia: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Para más información sobre el tratamiento con Votubia, lea el prospecto (que también forma parte del EPAR) o consulte con su médico o farmacéutico.

El resumen del dictamen del Comité de Medicamentos Huérfanos sobre Votubia puede consultarse en el sitio web de la Agencia: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations).

Fecha de la última actualización de este resumen: 04-2018.