1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Evrenzo 20 mg comprimés pelliculés
Evrenzo 50 mg comprimés pelliculés
Evrenzo 70 mg comprimés pelliculés
Evrenzo 100 mg comprimés pelliculés
Evrenzo 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Evrenzo 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de roxadustat.

Excipient(s) à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 40,5 mg de lactose, 0,9 mg de laque d'aluminium rouge Allura AC et 0,21 mg de lécithine de soja.

Evrenzo 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de roxadustat.

Excipient(s) à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 50 mg contient 101,2 mg de lactose, 1,7 mg de laque d'aluminium rouge Allura AC et 0,39 mg de lécithine de soja.

Evrenzo 70 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 70 mg de roxadustat.

Excipient(s) à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 70 mg contient 141,6 mg de lactose, 2,1 mg de laque d'aluminium rouge Allura AC et 0,47 mg de lécithine de soja.

Evrenzo 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de roxadustat.

Excipient(s) à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 202,4 mg de lactose, 2,8 mg de laque d'aluminium rouge Allura AC et 0,63 mg de lécithine de soja.

Evrenzo 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de roxadustat.

Excipient(s) à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 303,5 mg de lactose, 3,7 mg de laque d'aluminium rouge Allura AC et 0,84 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimés).

Evrenzo 20 mg comprimés

Comprimés rouges, ovales (d'environ 8 mm × 4 mm) portant l'inscription « 20 » sur une face.

Evrenzo 50 mg comprimés

Comprimés rouges, ovales (d'environ 11 mm × 6 mm) portant l'inscription « 50 » sur une face.

Evrenzo 70 mg comprimés

Comprimés rouges, ronds (d'environ 9 mm) portant l'inscription « 70 » sur une face.

Evrenzo 100 mg comprimés

Comprimés rouges, ovales (d'environ 14 mm × 7 mm) portant l'inscription « 100 » sur une face.

Evrenzo 150 mg comprimés

Comprimés rouges, en forme d'amande (d'environ 14 mm × 9 mm) portant l'inscription « 150 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Evrenzo est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique (MRC).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par roxadustat doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'anémie. Toutes les autres causes d'anémie doivent être évaluées avant le début du traitement par Evrenzo et lors de la décision d'augmenter la dose.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du fardeau de la maladie ; l'évaluation par un médecin de l'évolution et de l'état cliniques du patient est nécessaire. Outre la présence de symptômes d'anémie, des critères tels que la rapidité de la chute de la concentration en hémoglobine (Hb), la réponse antérieure à un traitement à base de fer et le risque de devoir recourir à une transfusion de globules rouges (GR), peuvent avoir un intérêt dans l'évaluation de l'évolution et de l'état cliniques du patient.
Posologie

La dose adéquate de roxadustat doit être prise par voie orale trois fois par semaine lors de jours non-consécutifs.

La dose doit être individualisée afin de parvenir à des taux d'Hb cibles de 10 à 12 g/dL et de les maintenir, comme décrit ci-dessous.

Le traitement par roxadustat ne doit pas être poursuivi au-delà de 24 semaines si une augmentation cliniquement significative des taux d'Hb n'est pas atteinte. Il convient alors de rechercher d'autres causes d'une réponse inadéquate et de les traiter avant de reprendre Evrenzo.

Dose initiale lors de l'instauration du traitement
Il convient de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes avant d'instaurer le traitement.

Patients n'étant pas en cours de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE)
Pour les patients qui débutent le traitement de leur anémie et qui n'ont pas été traités auparavant par un ASE, la dose initiale recommandée de roxadustat est de 70 mg trois fois par semaine chez les patients pesant moins de 100 kg et de 100 mg trois fois par semaine chez les patients pesant 100 kg et plus.

Patients en cours de traitement par un ASE
Le traitement des patients actuellement sous ASE peut être changé par un traitement par roxadustat. Toutefois, le changement de traitement des patients dialysés stables sous traitement par un ASE ne doit être envisagé que s'il existe une raison clinique valable (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le changement de traitement des patients non dépendants de la dialyse et stables sous traitement par un ASE n'a pas été étudié. La décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

La dose initiale recommandée de roxadustat est basée sur la dose moyenne d'ASE prescrite au cours des 4 semaines précédant ce changement (voir le tableau 1).
La première dose de roxadustat doit remplacer la prochaine dose programmée de l'ASE actuel.

Table 1. Doses initiales de roxadustat à prendre trois fois par semaine suivant la dose d'ASE sous laquelle était le patient

Dose de darbépoétine alfa par voie intraveineuse ou sous-cutanée (microgrammes/semaine)	**Dose d'époétine par voie intraveineuse ou sous-cutanée (UI/semaine)**	**Dose de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta par voie intraveineuse ou sous-cutanée (microgrammes/mois)**	**Dose de roxadustat (milligrammes trois fois par semaine)**
Inférieure à 25	Inférieure à 5 000	Inférieure à 80	70
De 25 à inférieure à 40	De 5 000 à 8 000	De 80 à 120 inclus	100
De 40 à 80 inclus	Supérieure à 8 000 et jusqu'à 16 000 inclus	Supérieure à 120 et jusqu'à 200 inclus	150
Supérieure à 80	Supérieure à 16 000	Supérieure à 200	200

ASE : agent stimulant l'érythropoïèse

Adaptation posologique et surveillance du taux d'Hb
La dose d'entretien individualisée est comprise entre 20 mg et 400 mg trois fois par semaine (voir la rubrique *dose maximale recommandée*). Les taux d'Hb doivent être contrôlés toutes les deux semaines jusqu'à l'obtention du taux cible compris entre 10 et 12 g/dL et sa stabilisation, puis toutes les 4 semaines, ou selon la pertinence clinique.

La dose de roxadustat peut être augmentée ou diminuée progressivement (par paliers) à partir de la dose initiale, 4 semaines après le début du traitement, puis toutes les 4 semaines, sauf si le taux d'Hb augmente de plus de 2 g/dL, auquel cas la dose doit être immédiatement diminuée d'un palier. Lors de l'adaptation de la posologie de roxadustat, il convient de tenir compte du taux d'Hb actuel et de la variation de ce taux au cours des 4 dernières semaines, et de suivre les paliers d'adaptation posologique conformément à l'algorithme décrit dans le tableau 2.

Les adaptations de la posologie par paliers doivent suivre la séquence des doses disponibles :
20 mg - 40 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg - 250 mg - 300 mg - 400 mg (ce dernier palier (400 mg) n'est valable que pour les patients dialysés)

Tableau 2. Règles d'adaptation posologique

Variation du taux d'Hb au cours des 4 semaines précédentes*	**Taux d'Hb actuel (g/dL) :**			
	Inférieur à 10,5	**De 10,5 à 11,9**	**De 12,0 à 12,9**	**13,0 ou supérieur**
Variation d'une valeur supérieure à +1,0 g/dL	Pas de changement	Réduire la dose d'un palier	Réduire la dose d'un palier	Suspendre la prise, surveiller le taux d'Hb. Lorsque le taux d'Hb est inférieur à 12,0 g/dL reprendre la prise de roxadustat à une dose réduite de deux paliers
Variation d'une valeur comprise entre -1,0 et +1,0 g/dL	Augmenter la dose d'un palier	Pas de changement	Réduire la dose d'un palier	
Variation d'une valeur inférieure à -1,0 g/dL	Augmenter la dose d'un palier	Augmenter la dose d'un palier	Pas de changement	

La dose de roxadustat ne doit pas être ajustée plus fréquemment qu'une fois toutes les 4 semaines, sauf si le taux d'Hb augmente de plus de 2 g/dL à tout moment dans une période de 4 semaines, auquel cas la dose doit être immédiatement diminuée d'un palier.
*Variation du taux d'hémoglobine (Hb) sur la période précédente de 4 semaines = (valeur Hb actuelle) – (valeur Hb précédente obtenue 4 semaines auparavant).

S'il est nécessaire de diminuer la dose d'un patient recevant déjà la dose la plus faible (20 mg trois fois par semaine), ne pas réduire la dose de 20 mg en cassant le comprimé, mais diminuer la fréquence des prises à deux fois par semaine. Si une nouvelle réduction de la dose est requise, la fréquence des prises peut être à nouveau réduite à une fois par semaine.

Dose d'entretien
Après stabilisation du taux d'Hb dans la cible entre 10 et 12 g/dL, la surveillance des taux d'Hb doit être poursuivie régulièrement et les règles d'adaptation posologique suivies (voir tableau 2).

Patients débutant une dialyse pendant le traitement par roxadustat
Aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire pour les patients atteints d'une MRC qui débutent une dialyse pendant leur traitement par roxadustat. Les règles normales d'adaptation posologique (voir tableau 2) doivent être suivies.

Traitement concomitant par roxadustat et par inducteurs ou inhibiteurs enzymatique
Lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement concomitant par de puissants inhibiteurs (ex. gemfibrozil) ou inducteurs (ex. rifampicine) du CYP2C8, ou inhibiteurs de l'UGT1A9 (ex. probénécide) : les taux d'Hb doivent être surveillés régulièrement et les règles d'adaptation posologique suivies (voir tableau 2 ; voir également les rubriques 4.5 et 5.2).

Dose maximale recommandée
Patients non dialysés

Ne pas dépasser une dose de roxadustat de 3 mg/kg ou de 300 mg trois fois par semaine, la dose la plus faible étant retenue.

Patients dialysés

Ne pas dépasser une dose de roxadustat de 3 mg/kg ou de 400 mg trois fois par semaine, la dose la plus faible étant retenue.

Omission de prise
Si une dose est oubliée et si l'intervalle restant avant la dose suivante prévue est supérieur à 24 heures, la dose omise doit être prise dès que possible.
Si l'intervalle restant avant la dose suivante prévue est inférieur ou égal à 24 heures, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise le jour prévu. Dans chaque cas, le calendrier normal des prises doit reprendre par la suite.

Personne âgée
Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique
En cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A), aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la prudence est de mise. La dose initiale doit être réduite de moitié ou arrondie à la dose la plus proche de la moitié lors de l'instauration du traitement chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B).
En cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), l'utilisation d'Evrenzo n'est pas recommandée car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du roxadustat chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Mode d'administration

Les comprimés pelliculés d'Evrenzo doivent être pris par voie orale avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés, en l'absence de données cliniques dans ces conditions, et afin de protéger le noyau photosensible du comprimé d'une photodégradation.

Les comprimés doivent être pris au moins 1 heure après l'administration de chélateurs du phosphate (à l'exception du lanthane) ou d'autres médicaments contenant des cations multivalents tels que le calcium, le fer, le magnésium ou l'aluminium (voir rubriques 4.5 et 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque cardiovasculaire et de mortalité

Globalement, en se basant sur les données de comparaison directe des traitements par roxadustat et ASE, le risque cardiovasculaire et de mortalité associé au traitement par roxadustat a été estimé comparable au risque cardiovasculaire et de mortalité du traitement par ASE (voir rubrique 5.1). Dans la mesure où, pour les patients non dialysés présentant une anémie associée à une MRC, ce risque n'a pas pu être estimé avec une confiance suffisante par rapport au placebo, la décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur des critères similaires à ceux qui seraient

appliqués avant un traitement par ASE. De plus, plusieurs facteurs participant à ce risque ont été déterminés, notamment l'absence de réponse au traitement et le changement de traitement chez les patients dialysés stables sous traitement par un ASE (voir rubriques 4.2 et 5.1). En cas d'absence de réponse, le traitement par roxadustat ne doit pas être poursuivi après la 24ème semaine de traitement (voir rubrique 4.2). Le changement de traitement des patients dialysés stables sous traitement par un ASE ne doit être envisagé que s'il existe une raison clinique valable (voir rubrique 4.2). Chez les patients non dialysés stables sous un traitement par ASE et présentant une anémie associée à une MRC, ce risque n'a pas pu être évalué puisque cette population de patients n'a pas été étudiée. La décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

Évènements vasculaires thrombotiques

Le risque rapporté d'évènements vasculaires thrombotiques (EVT) y compris de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP) et d'infarctus cérébral, doit être soigneusement mis en balance avec les bénéfices du traitement par roxadustat, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque préexistants d'EVT, y compris une obésité et un antécédent d'EVT. La majorité des évènements de type TVP, EP et infarctus cérébral était grave. Des cas d'infarctus cérébral conduisant au décès ont été rapportés.

Une augmentation rapide des taux d'Hb a été observée dans certains cas d'accidents vasculaires cérébraux.

Lors des études cliniques, la thrombose de l'accès vasculaire (TAV) a été rapportée comme très fréquente parmi les patients atteints d'une MRC dialysés (voir rubrique 4.8). Chez ces patients, les taux de TAV chez les patients traités par roxadustat étaient plus élevés dans les 12 premières semaines après l'instauration du traitement, en particulier à des taux d'Hb supérieurs à 12 g/dL et lorsque l'Hb avait augmenté de plus de 2 g/dL en 4 semaines. Il est recommandé de surveiller attentivement le taux d'Hb et d'adapter la dose en suivant les règles d'adaptation posologique (voir tableau 2), afin d'éviter ces taux.

Les patients présentant des signes et des symptômes d'EVT doivent être rapidement évalués et traités suivant le traitement de référence. La décision d'interrompre ou d'arrêter définitivement le traitement doit être basée sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

Convulsions

Les convulsions ont également été rapportées comme fréquentes parmi les patients inclus dans les études cliniques ayant reçu du roxadustat (voir rubrique 4.8). Le roxadustat doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (convulsions ou crises d'épilepsie), des épilepsies ou des affections médicales associées à une prédisposition à une activité convulsive telle que les infections du système nerveux central (SNC). La décision d'interrompre ou d'arrêter définitivement le traitement doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

Infections graves

Les infections graves les plus fréquemment rapportées ont été la pneumonie et les infections des voies urinaires. Les patients présentant des signes et des symptômes d'infection doivent être rapidement évalués et traités suivant le traitement de référence.

Sepsis

Le sepsis était l'une des infections graves les plus fréquemment rapportées et incluait des évènements fatals. Les patients présentant des signes et des symptômes de sepsis (ex. une infection qui se propage dans tout le corps et s'accompagne d'une pression artérielle basse et d'un risque de défaillance d'organe) doivent être rapidement évalués et traités suivant le traitement de référence.

Hypothyroïdie secondaire

Des cas d'hypothyroïdie secondaire ont été rapportés lors du traitement par roxadustat (voir rubrique 4.8). Ces réactions étaient réversibles à l'arrêt du roxadustat. La surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée si elle est cliniquement indiquée.

Réponse inadéquate au traitement

Une réponse inadéquate au traitement par roxadustat doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Les carences nutritionnelles doivent être corrigées. Des infections intercurrentes, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des maladies hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi compromettre la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes doit être envisagée comme élément de l'évaluation. Si les causes habituelles de non-réponse ont été exclues et si le patient présente une réticulocytopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Le traitement par Evrenzo ne doit pas être poursuivi au-delà de 24 semaines en cas de réponse inadéquate pour laquelle une cause résoluble n'a pas été trouvée.

Insuffisance hépatique

La prudence est de mise lorsque le roxadustat est administré à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B). L'utilisation d'Evrenzo n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) (voir rubrique 5.2).

Grossesse et contraception

Le roxadustat ne doit pas être instauré chez les femmes qui prévoient une grossesse, pendant la grossesse ou lorsqu'une anémie associée à la MRC est diagnostiquée pendant la grossesse. Dans ces cas, un autre traitement doit être débuté, le cas échéant. Si une grossesse débute au cours du traitement par roxadustat, celui-ci doit être interrompu et un autre traitement instauré, le cas échéant. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant une semaine au minimum après la dernière dose d'Evrenzo (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Mésusage

Un mésusage peut conduire à une augmentation excessive de l'hématocrite, qui peut être associée à des complications cardiovasculaires pouvant engager le pronostic vital.

Excipients

Lactose
Evrenzo contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de

malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Laque d'aluminium rouge Allura AC
Evrenzo contient de la laque d'aluminium rouge Allura AC qui peut provoquer des réactions allergiques.

Lécithine de soja
Evrenzo contient de la lécithine de soja et est contre indiqué chez les patients qui sont allergiques à l'arachide ou au soja (voir section 4.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des médicaments sur le roxadustat

Chélateurs du phosphate et autres produits contenant des cations multivalents
La coadministration de roxadustat et de chélateurs du phosphate tels que le carbonate de sévélamer ou l'acétate de calcium chez des sujets sains a diminué l'ASC du roxadustat de 67 % et 46 % et la C_{max} de 66 % et 52 %, respectivement. Le roxadustat peut former un chélate avec des cations multivalents tels que dans les chélateurs du phosphate ou d'autres produits contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium. L'administration décalée dans le temps de chélateurs du phosphate (en respectant un intervalle d'au moins une heure) n'a eu aucun effet clinique significatif sur l'exposition au roxadustat chez les patients atteints d'une MRC. Le roxadustat doit être pris au moins 1 heure après l'administration de chélateurs du phosphate ou d'autres médicaments ou compléments contenant des cations multivalents (voir rubrique 4.2). Cette restriction ne s'applique pas au carbonate de lanthane, car la coadministration de roxadustat et de carbonate de lanthane n'a pas conduit à un changement cliniquement significatif de l'exposition plasmatique du roxadustat.

Modificateurs de l'activité du CYP2C8 ou de l'UGT1A9
Le roxadustat est un substrat du CYP2C8 et de l'UGT1A9. La coadministration de roxadustat et de gemfibrozil (inhibiteur du CYP2C8 et de l'OATP1B1) ou de probénécide (inhibiteur de l'UGT et de l'OAT1/OAT3) chez des sujets sains a augmenté l'ASC du roxadustat de 2,3 fois et la C_{max} de 1,4 fois. Les taux d'Hb doivent être surveillés lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement concomitant par gemfibrozil, probénécide, d'autres puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C8, ou puissants inhibiteurs de l'UGT1A9. La dose de roxadustat doit être adaptée en suivant les règles d'adaptation posologique (voir tableau 2) en fonction de la surveillance des taux d'Hb.

Effet du roxadustat sur d'autres médicaments

Substrats de l'OATP1B1 ou de la BCRP
Le roxadustat est un inhibiteur de la BCRP et de l'OATP1B1. Ces transporteurs jouent un rôle important dans l'assimilation intestinale et hépatique et l'efflux de statines. La coadministration de 200 mg de roxadustat et de simvastatine chez des sujets sains a augmenté l'ASC et la C_{max} de la simvastatine de 1,8 et 1,9 fois, respectivement, et l'ASC et la C_{max} de la simvastatine acide (le métabolite actif de la simvastatine) de 1,9 et 2,8 fois, respectivement. Les concentrations de simvastatine et de simvastatine acide ont également augmenté lorsque la simvastatine était administrée 2 heures avant ou 4 ou 10 heures après le roxadustat. La coadministration de 200 mg de roxadustat et de rosuvastatine a augmenté l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine de 2,9 et 4,5 fois, respectivement. La coadministration de 200 mg de roxadustat et d'atorvastatine a augmenté l'ASC et la C_{max} de l'atorvastatine de 2,0 et 1,3 fois, respectivement.

Des interactions sont également susceptibles de se produire avec d'autres statines. Lorsqu'une statine est coadministrée avec le roxadustat, la survenue d'effets indésirables associés aux statines doit être surveillée, et la nécessité d'une réduction de la dose de statine doit être évaluée. Se reporter aux informations de prescription lors de la prise de décision concernant la dose de statine appropriée pour le patient concerné.

Le roxadustat peut augmenter l'exposition plasmatique d'autres médicaments qui sont des substrats de la BCRP ou de l'OATP1B1. Les possibles effets indésirables des médicaments co-administrés doivent être surveillés, et les doses adaptées en conséquence.

Roxadustat et les ASE

Il est déconseillé de combiner l'administration de roxadustat et d'ASE car cette association n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse, femmes en âge de procréer et contraception
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du roxadustat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le roxadustat est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4.).

Le roxadustat n'est pas recommandé pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4.).
Si une grossesse débute au cours du traitement avec Evrenzo, celui-ci doit être interrompu et d'autres traitements instaurés, le cas échéant (voir rubrique 4.3).
Allaitement

On ne sait pas si le roxadustat/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont montré l'excrétion du roxadustat dans le lait (voir rubrique 5.3). Evrenzo est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubriques 4.3 et 5.3).
Fertilité

Dans les études conduites chez l'animal, aucun effet du roxadustat sur la fertilité des mâles et des femelles n'a été observé. Toutefois, des modifications des organes reproducteurs du rat mâle ont été observées. Les effets potentiels du roxadustat sur la fertilité masculine humaine sont actuellement inconnus. À une dose maternellement toxique, une perte embryonnaire augmentée a été observée (voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant une semaine au minimum après la dernière dose d'Evrenzo.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le roxadustat a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de convulsions ont été rapportés pendant le traitement par Evrenzo (voir rubrique 4.4). Par conséquent, la prudence est de mise lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'Evrenzo a été évaluée chez 3 542 patients non dépendants de la dialyse (NDD) et 3 353 patients dépendants de la dialyse (DD) présentant une anémie et une MRC, qui ont reçu au moins une dose de roxadustat.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) associés au roxadustat sont l'hypertension (13,9 %), la thrombose de l'accès vasculaire (12,8 %), la diarrhée (11,8 %), l'œdème périphérique (11,7 %), l'hyperkaliémie (10,9 %) et la nausée (10,2 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 1 %) associés au roxadustat ont été le sepsis (3,4 %), l'hyperkaliémie (2,5 %), l'hypertension (1,4 %) et la thrombose veineuse profonde (1,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques et/ou de l'expérience post-commercialisation sont répertoriés dans cette rubrique par catégorie de fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC)	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Hypothyroïdie secondaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Convulsions, céphalée
	Peu fréquent	Infarctus cérébral
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension, thrombose de l'accès vasculaire (TAV)[1]
	Fréquent	Thrombose veineuse profonde (TVP)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée, diarrhée
	Fréquent	Constipation, vomissement
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Dermatite exfoliative généralisée (DEG)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème périphérique
Investigations	Fréquence indéterminée	Diminution des taux sanguins de thyréostimuline (TSH), augmentation du taux sanguin de cuivre

[1]Cet effet indésirable est associé aux patients atteints d'une MRC qui étaient dialysés pendant leur traitement par roxadustat.

Description de certains effets indésirables

Évènements vasculaires thrombotiques

Chez les patients atteints d'une MRC NDD, les événements de TVP ont été peu fréquents et sont survenus chez 1,0 % (0,6 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, et chez 0,2 % (0,2 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe placebo. Chez les patients atteints d'une MRC DD, les évènements de TVP sont survenus chez 1,3 % (0,8 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, et chez 0,3 % (0,1 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'une MRC NDD, une embolie pulmonaire a été observée chez 0,4 % (0,2 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 0,2 % (0,1 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe placebo. Chez les patients atteints d'une MRC DD, une embolie pulmonaire a été observée chez 0,6 % (0,3 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 0,5 % (0,3 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'une MRC DD, une thrombose de l'accès vasculaire a été observée chez 12,8 % (7,6 patients avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 10,2 % (5,4 patients avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'une MRC NDD, l'incidence globale d'évènements de troubles vasculaires ischémiques du système nerveux central était plus élevée dans le groupe roxadustat (3,9 %) que dans le groupe placebo (2,4 %) et le taux d'incidence ajusté lors du suivi était plus élevé dans le groupe roxadustat (2,3) que dans le groupe placebo (1,8). La survenue d'infarctus cérébraux était plus élevée de 0,2 % dans le groupe roxadustat que dans le groupe placebo (0,6 % vs 0,4 %).

Chez les patients atteints d'une MRC DD, l'incidence globale d'évènements de troubles vasculaires ischémiques du système nerveux central était similaire dans le groupe roxadustat (4,8 %) et dans le groupe contrôle actif (4,2 %). Le taux d'incidence sur 100 patient-années d'exposition était de 2,8 dans le groupe roxadustat contre 2,2 dans le groupe contrôle actif. La survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques était plus élevée de 0,2 % dans le groupe roxadustat que dans le groupe comparateur actif (0,8 % vs 0,6 %).

Convulsions

Chez les patients atteints d'une MRC NDD, des convulsions sont survenues chez 1,1 % (0,6 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, et chez 0,2 % (0,2 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'une MRC DD, des convulsions sont survenues chez 2,0 % (1,2 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, et chez 1,6 % (0,8 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Sepsis
Chez les patients atteints d'une MRC NDD, un sepsis a été observé chez 2,1 % (1,3 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 0,4 % (0,3 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe placebo. Chez les patients dialysés, un sepsis a été observé chez 3,4 % (2,0 patients avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 3,4 % (1,8 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Réactions cutanées
La dermatite exfoliative généralisée, faisant partie des effets indésirables cutanés sévères (SCAR), a été rapportée au cours de la surveillance post-commercialisation et a montré un lien avec le traitement par roxadustat (fréquence inconnue).
Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la
pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses uniques suprathérapeutiques de roxadustat 5 mg/kg (jusqu'à 510 mg) administrées à des sujets sains ont été associées à une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque, à une fréquence augmentée de douleur musculosquelettique légère à modérée, de céphalées, de tachycardie sinusale et moins fréquemment, à une pression artérielle basse, toutes ces manifestations ayant été non graves. Un surdosage du roxadustat peut élever les taux d'Hb au-dessus du taux cible (10-12 g/dL) ; il nécessite d'être pris en charge par un arrêt du traitement par roxadustat ou une réduction de sa posologie (voir rubrique 4.2) et par une étroite surveillance associée à un traitement symptomatique, selon l'indication clinique. Le roxadustat et ses métabolites ne sont pas significativement éliminés par hémodialyse (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations antianémiques, autres préparations antianémiques. code ATC : B03XA05.
Mécanisme d'action
Le roxadustat est un inhibiteur de la prolyl-hydroxylase du facteur induit par l'hypoxie (HIF-PHI). L'activité de l'enzyme HIF-PH contrôle les taux intracellulaires de HIF, un facteur de transcription qui régule l'expression des gènes impliqués dans l'érythropoïèse. L'activation de la voie du HIF est importante dans la réponse adaptative à l'hypoxie pour augmenter la production d'hématies. Par inhibition réversible de l'enzyme HIF-PH, le roxadustat stimule une réponse érythropoïétique coordonnée qui inclut l'augmentation des taux plasmatiques d'érythropoïétine endogène (EPO), la régulation des protéines de transport du fer et la réduction de l'hepcidine (une protéine régulatrice du fer augmentée pendant l'inflammation dans la MRC). Cette réponse améliore la biodisponibilité du fer, augmente la production d'Hb et la masse érythrocytaire.
Effets pharmacodynamiques

Effets sur l'intervalle QTc et la fréquence cardiaque
Une étude approfondie de l'intervalle QT conduite chez des sujets sains traités par roxadustat à une dose thérapeutique unique de 2,75 mg/kg et une dose suprathérapeutique unique de 5 mg/kg (jusqu'à 510 mg) n'a pas montré d'allongement de l'intervalle QTc. Cette même étude approfondie de l'intervalle QT a démontré une augmentation de la fréquence cardiaque corrigée par placebo de 9 à 10 battements par minute (bpm) entre 8 et 12 h après la dose de 2,75 mg/kg et de 15 à 18 bpm entre 6 et 12 h après la dose de 5 mg/kg.
Efficacité et sécurité cliniques

Programme de développement dans l'anémie associée à une MRC
L'efficacité et la sécurité du roxadustat ont été évaluées pendant au moins 52 semaines dans le cadre d'un programme de phase III mondial

constitué de 8 études multicentriques, randomisées conduites chez des patients anémiés atteints d'une MRC non-dépendants de la dialyse (NDD) et dépendants de la dialyse (DD) (voir tableau 4).

Trois études menées chez des patients NDD atteints d'une MRC de stade 3-5 étaient en double aveugle versus placebo (ALPS, 1517-CL-0608 ; ANDES, FGCL-4592-060 ; OLYMPUS, D5740C00001) et une étude conduite en ouvert (DOLOMITES, 1517-CL-0610) utilisant la darbépoétine alfa comme comparateur. Toutes les études NDD ont évalué l'efficacité et la sécurité de patients non traités par ASE en corrigeant, puis en maintenant le taux d'Hb dans l'intervalle cible de 10 à 12 g/dL (études de correction du taux d'Hb).

Quatre études en ouvert, versus ASE (traitement contrôle : époétine alfa et/ou darbépoétine alfa), ont été conduites chez des patients hémodialysés ou sous dialyse péritonéale et ont évalué l'efficacité et la sécurité selon différentes approches :

- étude de correction du taux d'Hb (HIMALAYAS, FGCL-4592-063).
- étude de maintien du taux d'Hb dans la cible après conversion d'un traitement par ASE au roxadustat (PYRENEES, 1517-CL-0613 ; SIERRAS, FGCL-4592-064).
- Ou combinaison des deux approches (correction et conversion) (ROCKIES, D5740C00002).

Les patients des études NDD étaient atteints d'une MRC de stade 3 à 5 et ne recevaient pas de dialyse. Tous les patients avaient un taux moyen d'Hb ≤ 10,0 g/dL, excepté les patients de l'étude DOLOMITES (1517-CL-0610), qui étaient autorisés à avoir un taux moyen d'Hb ≤ 10,5 g/dL. Les taux de ferritine devaient être ≥ 30 ng/mL (ALPS, 1517-CL-0608 ; ANDES, FGCL-4592-060), ≥ 50 ng/mL (OLYMPUS, D5740C00001) ou ≥ 100 ng/mL (DOLOMITES, 1517-CL-0610). À l'exception des patients de l'étude (OLYMPUS, D5740C00001), qui étaient autorisés à prendre un traitement par ASE jusqu'à 6 semaines avant la randomisation, les patients ne pouvaient pas recevoir de traitement par ASE dans les 12 semaines précédant la randomisation.

Les patients des études DD devaient être dialysés : patients DD stables dans l'étude PYRENEES (1517-CL-0613), définis comme étant sous dialyse depuis plus de 4 mois ; ou patients DD incidents (ID) dans l'étude HIMALAYAS (FGCL-4592-063), définis comme étant sous dialyse depuis au moins 2 semaines et pas plus de 4 mois. Les patients des études SIERRAS (FGCL-4592-064) et ROCKIES (D5740C00002) étaient à la fois des patients DD stables (80 à 90 % environ) et ID (10 à 20 % environ). Tous les patients devaient avoir un taux de ferritine ≥ 100 ng/mL. Tous les patients étaient traités par un ASE par voie intraveineuse ou sous-cutanée depuis au moins 8 semaines avant la randomisation, à l'exception de l'étude HIMALAYAS (FGCL 4592063) ayant exclu les patients qui avaient reçu un traitement par ASE dans les 12 semaines précédant la randomisation.

Le traitement par roxadustat suivait les principes des instructions de prise décrites dans la rubrique 4.2.
Les données démographiques et toutes les caractéristiques d'inclusion de chaque étude étaient comparables entre les groupes roxadustat et les groupes contrôle. L'âge médian au moment de la randomisation était compris entre 55 et 69 ans, 16,6 à 31,1 % des patients se situant dans la tranche d'âge de 65 à 74 ans, et 6,8 à 35 % d'entre eux étant âgés de ≥ 75 ans. Le pourcentage de patientes était compris entre 40,5 et 60,7 %. Les races les plus fréquemment représentées sur l'ensemble des études étaient les races blanches, noires ou afro-américaines et asiatiques. Les étiologies de la MRC les plus courantes étaient la néphropathie hypertensive et diabétique. Les taux médians d'Hb variaient entre 8,60 et 10,78 g/dL. Environ 50 à 60 % des patients NDD et 80 à 90 % des patients DD avaient des réserves de fer suffisantes à l'inclusion.

Les données de sept études de phase III ont été réparties en deux populations distinctes (trois NDD et quatre DD) (voir tableau 4).

Trois études NDD versus placebo (2 386 patients sous roxadustat ; 1 884 patients sous placebo) ont été incluses dans le pool NDD. Les données de l'étude NDD DOLOMITES de phase III versus ASE (1517-CL-0610 ; 323 patients sous roxadustat et 293 patients sous darbépoétine alfa) ne sont pas incluses dans les analyses groupées des études NDD, car cette étude est menée en ouvert, versus comparateur actif.

Quatre études DD versus ASE (2 354 patients sous roxadustat ; 2 360 patients sous ASE [époétine alfa et/ou darbépoétine alfa]) ont été incluses dans le pool DD. Dans le pool DD, deux sous-pools ont été établis pour refléter les deux différentes approches thérapeutiques :

- Les patients de la population DD qui étaient sous dialyse depuis plus de 2 semaines et moins de 4 mois ont été qualifiés de patients DD incidents (ID) (pool DD ID), terme reflétant l'approche par correction du taux d'Hb.
- Les patients DD qui étaient sous dialyse depuis plus de 4 mois ont été qualifiés de patients DD stables (pool DD stable), terme reflétant l'approche de conversion de l'ASE au roxadustat

Tableau 4. Aperçu du programme de phase III de développement du roxadustat dans le traitement de l'anémie associée à une MRC

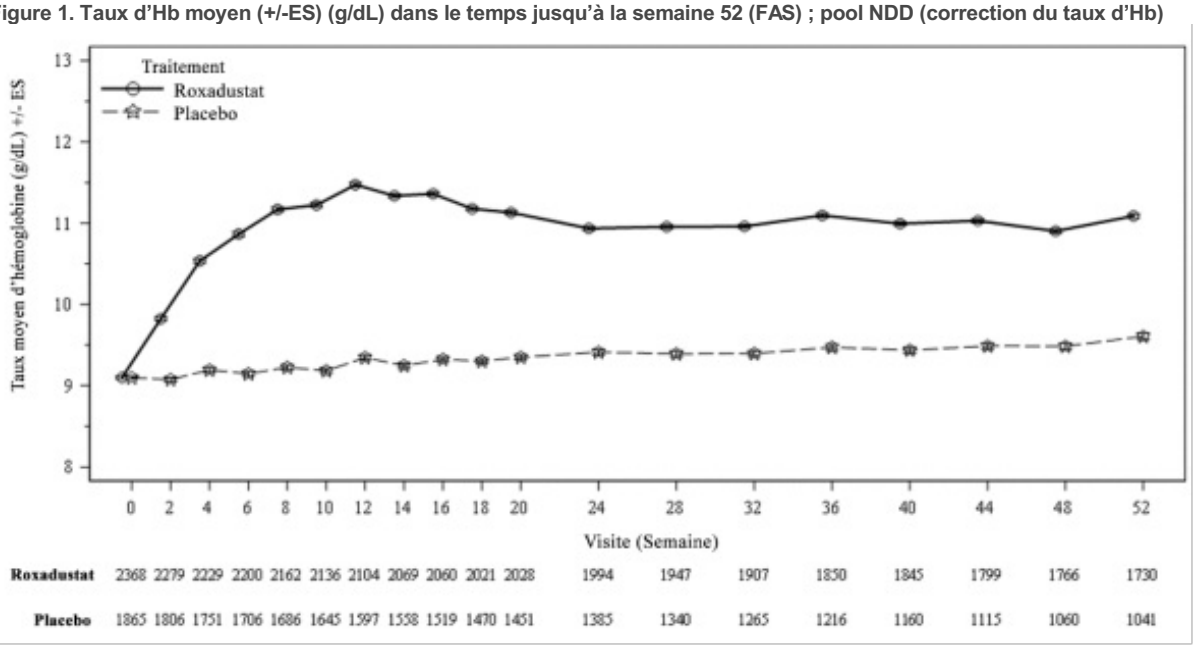
Études menées chez des patients NDD				
	Études versus placebo (pool NDD)			**Etude versus ASE (darbépoétine alfa)**
Approche	Correction du taux d'Hb			
Étude	ALPS (1517-CL-0608)	ANDES (FGCL-4592-060)	OLYMPUS (D5740C00001)	DOLOMITES (1517-CL-0610)
Randomisée (roxadustat/ comparateur)	594 (391/203)	916 (611/305)	2 760 (1384/1376)	616 (323/293)
Études menées chez des patients DD				
	Études versus ASE (pool DD) (époétine alfa ou darbépoétine alfa)			
Approche	Conversion ASE		Correction du taux d'Hb	Conversion ASE ou correction du taux d'Hb
Étude	PYRENEES (1517-CL-0613)	SIERRAS (FGCL-4592-064)	HIMALAYAS (FGCL-4592-063)	ROCKIES (D5740C00002)
Randomisée (roxadustat/ comparateur)	834 (414/420)	740 (370/370)	1 039 (522/517)	2 101 (1 048/1 053)

DD : dépendant de la dialyse ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; Hb : hémoglobine ; NDD : non dépendant de la dialyse.

Patients atteints d'une MRC NDD
Résultats d'efficacité
Évolution du taux d'Hb pendant le traitement

Dans les études cliniques, le roxadustat était efficace dans l'obtention et le maintien des taux d'Hb cibles (10 à 12 g/dL) chez les patients anémiés atteints d'une MRC non- dialysés (voir figure 1).

Figure 1. Taux d'Hb moyen (+/-ES) (g/dL) dans le temps jusqu'à la semaine 52 (FAS) ; pool NDD (correction du taux d'Hb)



FAS : ensemble d'analyse complet (full analysis set) ; Hb : hémoglobine ; NDD : non dépendant de la dialyse ; ES : erreur standard.

Critères d'efficacité principaux évalués par le taux d'Hb chez des patients atteints d'une MRC NDD
Chez les patients NDD nécessitant un traitement de leur anémie (correction du taux d'Hb), la proportion de ceux ayant obtenu une réponse au cours des 24 premières semaines était plus élevée dans le groupe roxadustat (80,2 %) que dans le groupe placebo (8,7 %). Une augmentation statistiquement significative du taux d'Hb a été observée entre l'inclusion et les semaines 28 à 36 dans le groupe roxadustat (1,91 g/dL) comparativement au groupe placebo (0,14 g/dL) et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure à 1. Dans les études conduites chez des patients NDD, une augmentation du taux d'Hb d'au moins 1 g/dL a été obtenue, avec une durée médiane de 4,1 semaines (voir tableau 5).

Dans l'étude DOLOMITES (1517-CL-0610) en ouvert, versus ASE menée chez des patients NDD, la proportion de ceux ayant obtenu une réponse (correction du taux d'Hb) au cours des 24 premières semaines était non inférieure dans le groupe roxadustat (89,5 %) que dans le groupe darbépoétine alfa (78 %) (voir tableau 5).

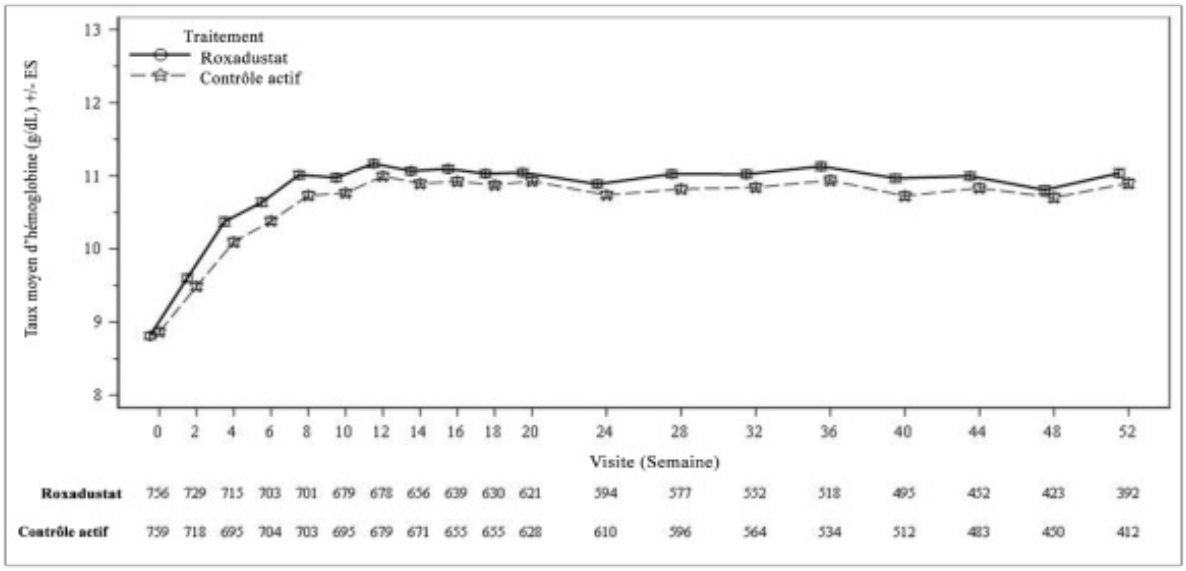
Tableau 5. Critères d'efficacité principaux évalués par le taux d'Hb (NDD)

Population	**Patients atteints d'une MRC NDD**			
Approche	**Correction du taux d'Hb**		**Correction du taux d'Hb**	
	Pool NDD (FAS)		**DOLOMITES (PPS)** 1517-CL-0610	
Critère/ Paramètre	**Roxadustat n = 2 368**	**Placebo n = 1 865**	**Roxadustat n = 286**	**Darbépoétine alfa n = 273**
Proportion de patients ayant obtenu une réponse[a] (correction du taux d'Hb)				
Répondeurs, n (%) [IC à 95 %]	1 899 (80,2) [78,5 ; 81,8]	163 (8,7) [7,5 ; 10,1]	256 (89,5) [85,4 ; 92,8]	213 (78,0) [72,6 ; 82,8]
Différence de proportions [IC à 95 %]	71,5 [69,40 ; 73,51]		11,51 [5,66 ; 17,36]	
Odds ratio (rapport de cotes) [IC à 95 %]	40,49 [33,01 ; 49,67]		2,48 [1,53 ; 4,04]	
Valeur de p	< 0,0001		NE	
Variation du taux d'Hb par rapport à l'inclusion (g/dL)[b]				
Taux moyen (DS) à l'inclusion	9,10 (0,74)	9,10 (0,73)	9,55 (0,76)	9,54 (0,69)
VPI moyenne (DS)	1,85 (1,07)	0,17 (1,08)	1,85 (1,08)	1,84 (0,97)
Moyenne des MC	1,91	0,14	1,85	1,84
Différence moyenne des MC [IC à 95 %]	1,77 [1,69 ; 1,84]		0,02 [-0,13 ; 0,16]	
Valeur de p	< 0,0001		0,844	

VPI : variation par rapport à l'inclusion ; IC : intervalle de confiance ; MRC : maladie rénale chronique ; FAS : ensemble d'analyse complet (full analysis set) ; Hb : hémoglobine ; MC : moindres carrés ; NE : non effectué ; NDD : non dépendant de la dialyse ; PPS : population per protocole : per protocol set) ; DS : déviation standard.
[a]Réponse (correction du taux d'Hb) dans les 24 premières semaines.
[b]Variation du taux d'Hb entre l'inclusion et les semaines 28 à 36.

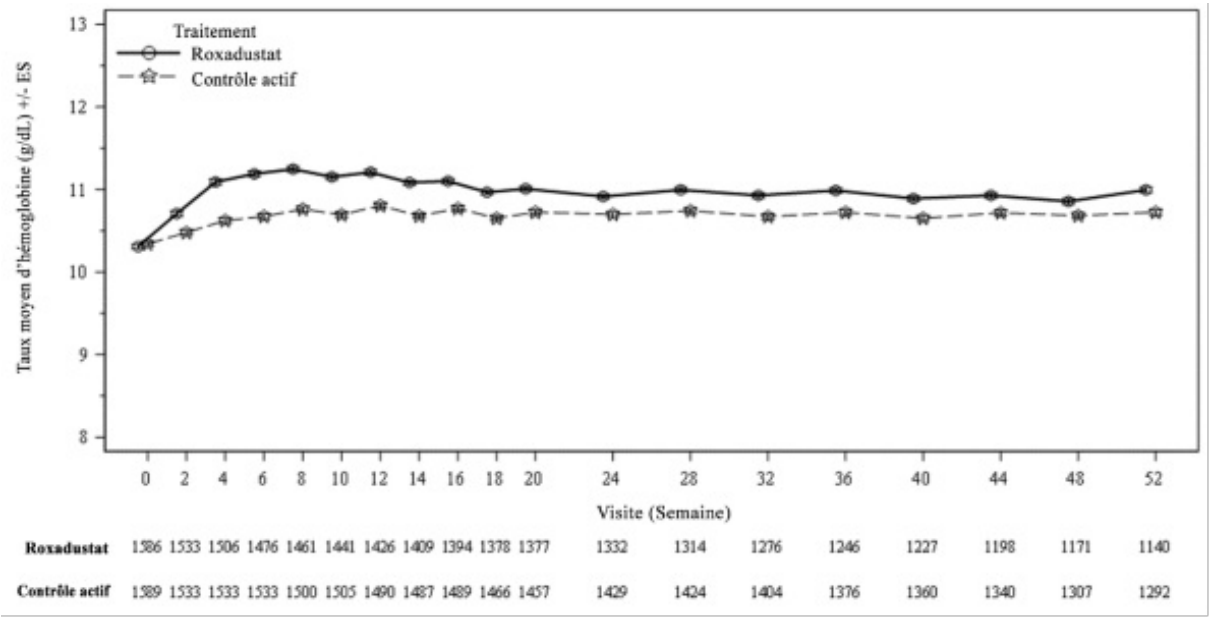
Patients atteints d'une MRC DD
Évolution du taux d'Hb pendant le traitement
Dans les études cliniques, le roxadustat était efficace dans l'obtention et le maintien de taux d'Hb cibles (10 à 12 g/dL) chez les patients atteints d'une MRC dialysés, indépendamment de leur traitement antérieur par ASE (voir figures 2 et 3).

Figure 2. Taux d'Hb moyen (+/-ES) (g/dL) jusqu'à la semaine 52 (FAS) ; sous-pool DD ID (correction du taux d'Hb)



DD : dépendant de la dialyse ; FAS : ensemble d'analyse complet (full analysis set) ; Hb : hémoglobine ; ID : incident ; ES : erreur standard.

Figure 3. Taux d'Hb moyen (+/-ES) (g/dL) jusqu'à la semaine 52 (FAS) ; sous-pool DD stable (conversion ASE)



DD : dépendant de la dialyse ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; FAS : ensemble d'analyse complet (full analysis set) ; Hb : hémoglobine ; ES : erreur standard.

Critères d'efficacité principaux évalués par le taux d'Hb chez des patients atteints d'une MRC DD
Les patients DD nécessitant un traitement de leur anémie pour corriger leur taux d'Hb et ceux convertis à un traitement par ASE ont obtenu une augmentation de leur taux d'Hb entre l'inclusion et les semaines 28 à 36 dans le groupe roxadustat ; cette augmentation était comparable à celle observée dans le groupe ASE et supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -0,75 g/dL. La proportion de patients ayant obtenu une réponse sur leur taux d'Hb au cours des 24 premières semaines était similaire dans les groupes roxadustat et ASE (voir tableau 6).

Tableau 6. Critères d'efficacité principaux évalués par le taux d'Hb (DD)

Population	**Patients DD**			
Approche	**Correction du taux d'Hb**		**Conversion ASE**	
Critère/ Paramètre	**Pool DD ID (FAS/PPS)**		**Pool DD stable (PPS)**	
	Roxadustat n = 756	**ASE n = 759**	**Roxadustat n = 1 379**	**ASE n = 1 417**
Variation du taux d'Hb par rapport à l'inclusion (g/dL)				
Taux moyen (DS) à l'inclusion	8,77 (1,20)	8,82 (1,20)	10,32 (0,99)	10,37 (0,99)
VPI moyenne (DS)	2,37 (1,57)	2,12 (1,46)	0,65 (1,15)	0,36 (1,23)
Moyenne des MC	2,17	1,89	0,58	0,28
Différence moyenne des MC [IC à 95 %]	0,28 [0,110 ; 0,451]		0,30 [0,228 ; 0,373]	
Valeur de p	0,0013		< 0,0001	
Proportion de patients ayant obtenu une réponse sur le taux d'Hb [a, b]				
Répondeurs, n (%) [IC à 95 %]	453 (59,9) [56,3 ; 63,4]	452 (59,6) [56,0 ; 63,1]	978 (70,9) [68,4 ; 73,3]	959 (67,7) [65,2 ; 70,1]
Différence de proportions [IC à 95 %]	0,3 [-4,5 ; 5,1]		2,7 [-0,7 ; 6,0]	
Odds ratio (rapport de cotes) [IC à 95 %]	NE		NE	
Valeur de p	NE		NE	

VPI : variation par rapport à l'inclusion ; IC : intervalle de confiance ; MRC : maladie rénale chronique ; DD : dépendant de la dialyse ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; FAS : ensemble d'analyse complet (full analysis set) ; Hb : hémoglobine ; ID : incident ; MC : moindres carrés ; NE : non effectué ; PPS : ensemble per protocole (per protocol set) ; DS : déviation standard.
[a]Taux d'Hb dans la plage cible comprise entre 10,0 et 12,0 g/dL au cours des semaines 28 à 36 sans avoir reçu de traitement de secours dans les 6 semaines ayant précédé la période d'évaluation de 8 semaines et pendant celle-ci.
[b]Les données du pool DD ID n'ont été analysées que pour les semaines 28 à 52.

Traitement de secours, transfusion de globules rouges (GR) et administration intraveineuse de fer
Les effets du traitement par roxadustat sur l'utilisation d'un traitement de secours, d'une transfusion de GR et sur l'administration intraveineuse de fer sont présentés dans le tableau 7 (NDD) et le tableau 8 (DD). Dans les études cliniques, le roxadustat a diminué les taux sanguins d'hepcidine (régulateur du mécanisme du fer), de la ferritine, a augmenté le fer sérique tandis que la saturation de la transferrine est restée stable, tous ces paramètres ayant été évalués au cours du temps en tant qu'indicateurs du statut martial.

Cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL cholestérol)
Les effets du traitement par roxadustat sur le LDL cholestérol sont présentés dans les tableaux 7 et 8. Les taux moyens de LDL cholestérol et de HDL (lipoprotéines de haute densité) cholestérol ont diminué chez les patients traités par roxadustat comparativement à ceux recevant un placebo ou un ASE. L'effet sur le LDL cholestérol était plus prononcé conduisant à une diminution du rapport LDL/HDL et ce, indépendamment de l'utilisation de statines.

Tableau 7. Autres critères d'efficacité : recours à un traitement de secours, administration mensuelle intraveineuse de fer et variation par rapport à l'inclusion du LDL cholestérol (NDD)

Population	**Patients atteints d'une MRC NDD**			
Intervention	**Correction**		**Correction**	
	Pool NDD (FAS)		**DOLOMITES (1517-CL-0610)**	
Critère/Paramètre	**Roxadustat n = 2 368**	**Placebo n = 1 865**	**Roxadustat n = 322**	**Darbépoétine alfa n = 292**
Nombre de patients avec traitement de secours, n (%)*	211 (8,9)	580 (31,1)	NE	
Transfusion de GR	118 (5,0)	240 (12,9)		
Fer IV	50 (2,1)	90 (4,8)		
ASE	48 (2,0)	257 (13,8)		
TI	10,4	41,0		
Hazard ratio	0,19		NE	
IC à 95 %	0,16 ; 0,23			
Valeur de p	< 0,0001			
Nombre de patients traités par fer IV, n (%)†	NE		20 (6,2)	37 (12,7)
TI			9,9	21,2
Hazard ratio			0,45	
IC à 95 %			0,26 ; 0,78	
Valeur de p			0,004	
Variation du LDL cholestérol (mmol/L) entre l'inclusion et les semaines 12 à 28‡				
Analyse ANCOVA				
Moyenne des MC	-0,446	0,066	-0,356	0,047
IC à 95 %	-0,484 ; -0,409	0,017 ; 0,116	-0,432 ; -0,280	-0,033 ; 0,127
Différence moyenne des MC (comparateur R)	-0,513		-0,403	
IC à 95 %	-0,573 ; -0,453		-0,510 ; -0,296	
Valeur de p	< 0,0001		< 0,001	

Les valeurs de p présentées pour le pool NDD sont des valeurs nominales.
ANCOVA : analyse de la covariance ; IC : intervalle de confiance ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; FAS : ensemble d'analyse complet (full analysis set) ; TI : taux d'incidence (pour 100 patient-années à risque) ; IV : intraveineux ; LDL : lipoprotéine de faible densité ; MC : moindres carrés ; NE : non effectué ; NDD : non dépendant de la dialyse ; R : roxadustat ; GR : globules rouges ;
* Concernant l'utilisation d'un traitement de secours, le pool NDD a été analysé jusqu'à la semaine 52.
†Durant les semaines 1 à 36.
‡La variation du LDL cholestérol par rapport à l'inclusion n'a été évaluée que jusqu'à la semaine 24 dans l'étude OLYMPUS (D5740C00001).

Tableau 8. Autres critères d'efficacité : recours à un traitement de secours, administration mensuelle intraveineuse de fer et variation par rapport à l'inclusion du LDL cholestérol (DD)

Population	Patients atteints d'une MRC DD			
Intervention	**Correction**		**Conversion**	
	Pool DD ID (FAS)		**Pool DD stable (FAS)**	
Critère/ Paramètre	**Roxadustat n = 756**	**ASE n = 759**	**Roxadustat n = 1 586**	**ASE n = 1 589**
Administration mensuelle moyenne de fer en IV sur les semaines 28 à 52 (mg)*				
n	606	621	1 414	1 486
Moyenne (ÉT)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)
Variation du LDL cholestérol (mmol/L) entre l'inclusion et les semaines 12 à 28				
Analyse ANCOVA				
Moyenne des MC	-0,610	-0,157	-0,408	-0,035
IC à 95 %	-0,700 ; -0,520	-0,245 ; -0,069	-0,449 ; -0,368	-0,074 ; 0,003
Différence moyenne des MC (Comparateur R)	-0,453		-0,373	
IC à 95 %	-0,575 ; -0,331		-0,418 ; -0,328	
Valeur de p	< 0,0001		< 0,0001	

Les valeurs de p présentées pour les pools DD ID et DD stables sont des valeurs nominales.
ANCOVA : analyse de la covariance ; IC : intervalle de confiance ; MRC : maladie rénale chronique ; DD : dépendant de la dialyse ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; FAS : ensemble d'analyse complet (full analysis set) ; ID : dialyse incidente ; IV : intraveineux ; LDL : lipoprotéine de faible densité ; MC : moindres carrés ; R : roxadustat.
*La période pour l'étude PYRENEES (1517CL0613) allait jusqu'à la semaine 36, et celle de l'étude ROCKIES (D5740C0002) s'étendait de la semaine 36 jusqu'à la fin de l'étude.

Dans l'étude SIERRAS (FGCL-4592-064) conduite chez des patients en dialyse, la proportion de patients ayant reçu une transfusion de globules rouges pendant le traitement était significativement plus faible dans le groupe roxadustat que dans le groupe EPO-alfa (12,5 % versus 21,1 %) ; la différence n'était pas statistiquement significative dans l'étude ROCKIES (D5740C00002) (9,8 % versus 13,2 %).

Résultats rapportés par les patients non dialysés
Dans l'étude DOLOMITES (1517-CL-0610), la non-infériorité du roxadustat par rapport à la darbépoétine a été établie pour les scores des échelles SF-36 PF et SF-36 VT.

Résultats rapportés par les patients dialysés
Dans l'étude PYRENEES (1517-CL-0613), la non-infériorité du roxadustat par rapport à l'ASE a été établie concernant la variation des scores des échelles SF-36 PF et SF-36 VT entre l'inclusion et les semaines 12 à 28.

Sécurité clinique
Méta-analyse des évènements cardiovasculaires adjudiqués et regroupés
Une méta-analyse des évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE (Major Adverse Cardiovascular Event) ; critère composite incluant la mortalité toutes causes confondues [ACM], l'infarctus du myocarde et l'AVC) et des MACE+ (critère composite incluant l'ACM, l'infarctus du myocarde, l'AVC et l'hospitalisation pour un angor instable ou une insuffisance cardiaque congestive) du programme d'études de phase III a été conduite chez 8 984 patients.

Les résultats MACE, MACE+ et ACM sont présentés pour trois ensembles de données à l'aide du hazard ratio (HR) poolé et de son intervalle de confiance (IC) à 95 %. Les trois ensembles de données incluent :

- Un ensemble de données poolées des études contrôlées versus placebo conduites sur la correction du taux d'Hb chez des patients NDD [inclut les patients des études OLYMPUS (D5740C00001), ANDES (FGCL-4592-060) et ALPS (1517-CL-0608) ; voir tableau 4]
- Un ensemble de données poolées des études contrôlées versus ASE conduites sur la correction du taux d'Hb chez des patients NDD et ID-DD [inclut les patients des études DOLOMITES (1517-CL-0610), HIMALAYAS (FGCL-4592-063) et les patients ID-DD des études SIERRAS (FGCL-4592-064) et ROCKIES (D5740C00002) ; voir tableau 4]
- Un ensemble de données poolées des études contrôlées versus ASE conduites sur la conversion ASE chez des patients DD stables [inclut les patients de l'étude PYRENEES (1517-CL-0613) et les patients DD stables des études ROCKIES (D5740C00002) et SIERRAS (FGCL-4592-064) ; voir tableau 4]

MACE, MACE+ et ACM dans l'ensemble de données des études contrôlées versus placebo conduites sur la correction du taux d'Hb chez des patients atteints d'une MRC NDD
Chez les patients NDD, l'analyse des données MACE, MACE+ et ACM, provenant des analyses sous traitement, incluait toutes les données depuis le début du traitement de l'étude jusqu'à 28 jours après la fin du traitement (la fin du suivi). L'analyse sous traitement a utilisé un modèle de Cox pondéré par l'inverse de la probabilité d'être censuré (inverse probability of censoring weighting ou IPCW), qui vise à corriger les différences de durée de suivi entre le roxadustat et le placebo, y compris les facteurs identifiés contribuant à l'augmentation du risque et à l'arrêt prématuré du traitement, en particulier les déterminants du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et le taux d'Hb à l'inclusion et au cours du temps. On ne peut assurer qu'il ne demeure pas des facteurs de confusion dans ce modèle. Les HR des analyses sous traitement étaient de 1,26, 1,17 et 1,16 (voir tableau 9). Les analyses ITT ont inclus toutes les données depuis le début du traitement à l'étude jusqu'à la fin du suivi de la tolérance post-traitement. Ces analyses ITT ont été incluses afin de refléter la distribution déséquilibrée du risque en faveur du placebo dans l'analyse sous traitement. Toutefois, une dilution de l'effet du traitement à l'étude est généralement observée dans les analyses ITT. Un biais ne peut pas être complètement écarté, notamment en raison de l'instauration du traitement de secours par un ASE après l'arrêt du traitement à l'étude. Les HR étaient de 1,10, 1,07 et 1,08 avec des limites supérieures des IC à 95 % de 1,27, 1,21 et 1,26 respectivement.

Tableau 9. Sécurité et mortalité CV dans le pool NDD de correction du taux d'Hb controlé versus placebo

	MACE		**MACE+**		**ACM**	
	Roxadustat n = 2 386	**Placebo n = 1 884**	**Roxadustat n = 2 386**	**Placebo n = 1 884**	**Roxadustat n = 2 386**	**Placebo n = 1 884**
Sous traitement						
Nombre de patients présentant des évènements (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (IC à 95 %)	1,26 (1,02 ; 1,55)		1,17 (0,99 ; 1,40)		1,16 (0,90 ; 1,50)	
ITT						
Nombre de patients avec évènement (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (IC à 95 %)	1,10 (0,96 ; 1,27)		1,07 (0,94 ; 1,21)		1,08 (0,93 ; 1,26)	

ACM : all cause mortality (mortalité toutes causes confondues) ; le critère ACM est un critère composite de MACE/MACE+ ; IC : intervalle de confiance ; FAIR : follow-up adjusted incidence rate (taux d'incidence ajusté au suivi (nombre de patients avec évènement/100 patient-années) ; HR : hazard ratio ; ITT : intent to treat (en intention de traiter) ; MACE : major adverse cardiovascular event (évènement indésirable cardiovasculaire majeur ; décès, infarctus du myocarde non fatal et/ou AVC) ; MACE+ : évènement indésirable cardiovasculaire majeur incluant les hospitalisations pour un angor instable et/ou une insuffisance cardiaque congestive.

MACE, MACE+ et ACM dans l'ensemble de données des études contrôlées versus ASE conduites sur la correction du taux d'Hb chez des patients atteints d'une MRC NDD et chez des patients ID-DD
Dans l'intervention de correction du taux d'Hb des patients NDD et ID-DD, les caractéristiques à l'inclusion et les taux d'arrêt du traitement étaient comparables entre les patients sous roxadustat poolés et ceux sous ASE poolés. L'analyse des données MACE, MACE+ et ACM, observées sous traitement ont montré des HR de 0,79, 0,78 et 0,78, avec des limites supérieures des IC à 95 % de 1,02, 0,98 et 1,05, respectivement (voir tableau 10). Les analyses des données sous traitement confirment l'absence de preuves d'une augmentation du risque en termes de tolérance cardiovasculaire ou de mortalité avec le roxadustat par rapport à un ASE chez les patients atteints d'une MRC nécessitant une correction de leur taux d'Hb.

Tableau 10. Sécurité et mortalité CV dans le pool de correction du taux d'Hb contrôlé versus ASE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 083	**ASE n = 1 059**	**Roxadustat n = 1 083**	**ASE n = 1 059**	**Roxadustat n = 1 083**	**ASE n = 1 059**
Sous traitement						
Nombre de patients présentant des évènements (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
TI	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (IC à 95 %)	0,79 (0,61 ; 1,02)		0,78 (0,62 ; 0,98)		0,78 (0,57 ; 1,05)	

ACM : all-cause mortality (mortalité toutes causes confondues) ; le critère ACM est un critère composite de MACE/MACE+. IC : intervalle de confiance ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; HR : hazard ratio ; TI : taux d'incidence (nombre de patients avec évènement/100 patient-années) ; MACE : major adverse cardiovascular event (évènement indésirable cardiovasculaire majeur ; décès, infarctus du myocarde non fatal et/ou AVC) ; MACE+ : évènement indésirable cardiovasculaire majeur incluant les hospitalisations pour un angor instable et/ou une insuffisance cardiaque congestive.

MACE, MACE+ et ACM dans l'ensemble de données des études contrôlées versus ASE conduites sur la conversion ASE chez des patients atteints d'une MRC stable DD
Chez les patients DD stables convertis d'un ASE au roxadustat, les résultats de l'analyse des critères MACE, MACE+ et ACM observés sous traitement ont montré des HR de 1,18, 1,03 et 1,23, avec des limites supérieures des IC à 95 % pour les HR de 1,38, 1,19 et 1,49, respectivement (voir tableau 11). Les résultats du tableau 11 doivent être interprétés avec prudence, car pour les patients qui ont été convertis d'un traitement par ASE au traitement par roxadustat au début de l'étude, l'impact d'un risque inhérent au passage à un nouveau traitement par rapport au maintien du traitement existant avec un taux d'Hb stabilisé peut fausser les résultats observés et par conséquent toute comparaison de l'effet du traitement estimé ne peut être établie avec fiabilité.

Tableau 11. Sécurité et mortalité CV dans le pool DD stable de conversion ASE versus ASE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 594	**ASE n = 1 594**	**Roxadustat n = 1 594**	**ASE n = 1 594**	**Roxadustat n = 1 594**	**ASE n = 1 594**
Sous traitement						
Nombre de patients avec évènements (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
TI	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (IC à 95 %)	1,18 (1,00 ; 1,38)		1,03 (0,90 ; 1,19)		1,23 (1,02 ; 1,49)	

ACM : all-cause mortality (mortalité toutes causes confondues) ; le critère ACM est un critère composite de MACE/MACE+ ; IC : intervalle de confiance ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; HR : hazard ratio ; TI : taux d'incidence (nombre de patients avec évènement/100 patient-années) ; MACE : major adverse cardiovascular event (évènement indésirable cardiovasculaire majeur ; décès, infarctus du myocarde non fatal et/ou AVC) ; MACE+ : évènement indésirable cardiovasculaire majeur incluant les hospitalisations pour un angor instable et/ou une insuffisance cardiaque congestive.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition plasmatique au roxadustat (aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament dans le temps [ASC] et les concentrations plasmatiques maximales [C_{max}]) est proportionnelle à la dose dans un intervalle de doses thérapeutiques recommandées. Dans le schéma de prise trois fois par semaine, les concentrations plasmatiques de roxadustat à l'état d'équilibre sont obtenues en une semaine (3 doses) avec une accumulation minimale. La pharmacocinétique du roxadustat ne varie pas dans le temps.

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont généralement atteintes 2 heures après la prise de la dose à jeun.
La prise de roxadustat avec de la nourriture a diminué la C_{max} de 25 % mais n'a pas modifié l'ASC par rapport à une prise à jeun. Par conséquent, le roxadustat peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le roxadustat a une forte affinité de liaison avec les protéines plasmatiques humaines (environ 99 %), principalement l'albumine. Le rapport sang/plasma du roxadustat est de 0,6. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est de 24 L.

Biotransformation

Sur la base des données *in vitro,* le roxadustat est un substrat des enzymes CYP2C8 et UGT1A9, ainsi que de la BCRP, l'OATP1B1, l'OAT1 et l'OAT3. Le roxadustat n'est pas un substrat de l'OATP1B3 ni de la Pgp-. Le roxadustat est principalement métabolisé en hydroxyroxadustat et -roxadustat-Oglucuronide. Le roxadustat- sous forme inchangée était le principal composant circulant dans le plasma humain ; aucun métabolite décelable dans le plasma humain n'a constitué plus de 10 % de l'exposition totale à des substances liées au médicament et aucun métabolite spécifique à l'homme n'a été observé.

Élimination

La demi-vie efficace moyenne ($t_{1/2}$) du roxadustat est d'environ 15 heures chez les patients atteints d'une MRC.
La clairance corporelle apparente totale (CL/F) du roxadustat est de 1,1 L/h chez les patients atteints d'une MRC non dialysés et de 1,4 L/h chez les patients atteints d'une MRC dialysés. Le roxadustat et ses métabolites ne sont pas significativement éliminés par hémodialyse.
Lors de l'administration par voie orale de roxadustat radiomarqué à des sujets sains, en moyenne, 96 % de la radioactivité a été éliminée (50 % dans les fèces, 46 % dans l'urine). Dans les fèces, 28 % de la dose était excrétée sous forme de roxadustat inchangé. Moins de 2 % de la dose de roxadustat était retrouvée sous forme inchangée dans l'urine.

Populations particulières

Effets de l'âge, du sexe, du poids corporel et de la race
Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du roxadustat n'a été observée en fonction de l'âge (≥ 18 ans), du sexe, de la race, du poids corporel, de la fonction rénale (DFGe) ou du statut en dialyse chez des patients adultes présentant une anémie associée à une MRC.

Hémodialyse
Chez les patients atteints d'une MRC dépendants de la dialyse, aucune différence marquée des valeurs des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée lorsque le roxadustat était administré 2 heures avant ou 1 heure après l'hémodialyse. La dialyse est une voie négligeable de clairance globale du roxadustat.

Insuffisance hépatique
Après une dose unique de 100 mg de roxadustat, l'ASC moyenne du roxadustat était augmentée de 23 % et la C_{max} moyenne diminuée de 16 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) et une fonction rénale normale, comparativement aux sujets dont les fonctions hépatiques et rénales étaient normales. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) et une fonction rénale normale, l'ASC_{inf} du roxadustat non lié était augmentée (+70 %) par rapport aux sujets sains.
La pharmacocinétique du roxadustat chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) n'a pas été étudiée.

Interactions médicamenteuses

Sur la base des données *in vitro,* le roxadustat est un inhibiteur du CYP2C8, de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OAT3 (voir rubrique 4.5). La pharmacocinétique de la rosiglitazone (substrat sensible modéré du CYP2C8) n'a pas été affectée par la coadministration de roxadustat. Le roxadustat peut être un inhibiteur de l'UGT1A1 intestinal mais pas de l'UGT1A1 hépatique et n'a pas fait la preuve d'une inhibition d'autres transporteurs ou enzymes métabolisant le CYP, ni d'une induction d'enzymes du CYP, aux concentrations cliniquement pertinentes. Le charbon activé oral ou l'oméprazole n'ont aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du roxadustat. Le clopidogrel n'a pas d'effet sur l'exposition au roxadustat chez les patients atteints d'une MRC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicologie en administration répétée
Dans l'étude en administration répétée intermittente de 26 semaines menée chez des rats Sprague-Dawley ou Fisher, le roxadustat, administré à environ 4 à 6 fois l'ASC totale à la dose humaine maximale recommandée (DHMR), a conduit à des résultats histopathologiques anormaux, dont des valvulopathies des valves aortiques et auriculoventriculaires (A-V). Ces résultats étaient présents chez les animaux survivants au moment de l'arrêt de l'étude, de même que chez les animaux sortis prématurément de l'étude dans un état moribond. En outre, ils n'ont pas été totalement réversibles car ils étaient encore présents chez les animaux à la fin de la période de récupération de 30 jours.

Des études de toxicité en administration répétée menées chez des animaux sains ont montré qu'une pharmacologie exagérée conduisait à une érythropoïèse excessive.

Des modifications hématologiques telles que des diminutions des plaquettes circulantes et des allongements du temps de céphaline activée et du temps de prothrombine ont été enregistrées chez des rats à environ 2 fois l'ASC totale à la DHMR. Des thrombus ont été observés dans la moelle osseuse (expositions systémiques d'environ 7 fois l'ASC totale à la DHMR chez des rats), dans les reins (expositions systémiques d'environ 5 à 6 fois

l'ASC totale à la DHMR chez des rats), dans les poumons (expositions systémiques d'environ 8 et 2 fois l'ASC totale à la DHMR chez des rats et des singes cynomolgus, respectivement) et dans le cœur (expositions systémiques d'environ 4 à 5 fois l'ASC totale à la DHMR chez des rats).

Tolérance cérébrale
Dans l'étude en administration répétée intermittente de 26 semaines menée chez des rats Sprague-Dawley, un animal a présenté un résultat histologique anormal avec une nécrose et une gliose cérébrale, à environ 6 fois l'ASC totale à la DHMR. Chez les rats Fisher, pour lesquels la durée du traitement était la même, une nécrose cérébrale/de l'hippocampe a été notée chez un total de quatre animaux, à environ 3 à 5 fois l'ASC totale à la DHMR.

Des singes cynomolgus, qui ont reçu des doses intermittentes de roxadustat pendant 22 ou 52 semaines, n'ont pas présenté de résultats similaires à des expositions systémiques allant jusqu'à 2 fois l'ASC totale à la DHMR.

Carcinogénicité et mutagénicité
Le roxadustat s'est révélé négatif dans le test *in vitro* de mutagénicité d'Ames, le test *in vitro* d'aberration chromosomique dans des lymphocytes du sang périphérique humain et le test *in vivo* du micronoyau chez la souris, à 40 fois la DHMR basée sur une dose équivalente humaine.

Dans les études de carcinogénicité conduites chez le rat et la souris, les animaux ont reçu du roxadustat selon un schéma d'administration de trois fois par semaine. Du fait de la clairance rapide du roxadustat chez les rongeurs, les expositions systémiques n'étaient pas continues pendant toute la période d'administration. De possibles effets carcinogéniques non ciblés peuvent par conséquent être sous-estimés.

Dans l'étude de carcinogénicité de 2 ans conduite chez des souris, des augmentations significatives de l'incidence du carcinome bronchoalvéolaire ont été observées dans les groupes à dose faible et élevée (expositions systémiques d'environ 1 fois et d'environ 3 fois l'ASC totale à la DHMR). Une augmentation significative du fibrosarcome sous-cutané a été observée chez les femelles du groupe à dose élevée (expositions systémiques d'environ 3 fois l'ASC totale à la DHMR).

Dans l'étude de carcinogénicité de 2 ans conduite chez des rats, une augmentation significative de l'incidence de l'adénome mammaire a été observée à la dose moyenne (exposition systémique d'environ 1 fois l'ASC totale à la DHMR). Toutefois, ce résultat n'était pas dose dépendant et l'incidence de ce type de tumeur était plus faible à la dose la plus élevée testée (exposition systémique d'environ 2 fois l'ASC totale à la DHMR) et n'a par conséquent pas été considérée comme liée au produit étudié.

Les études cliniques n'ont pas montré de résultats similaires à ceux des études de carcinogénicité conduites chez la souris et le rat.

Toxicité sur la reproduction et le développement
Le roxadustat n'a eu aucun effet sur la reproduction ou la fertilité des rats mâles ou femelles traités, à environ 4 fois l'exposition humaine à la DHMR. Cependant, à la DSEIO (dose sans effet indésirable observé) chez des rats mâles, des diminutions du poids de l'épididyme et des vésicules séminales (avec liquide) ont été observées sans effet sur la fertilité mâle. La DSEO (dose sans effet observable) pour tous les résultats liés aux organes de la reproduction chez le mâle équivalait à 1,6 fois la DHMR. Chez les rats femelles, le nombre d'embryons non viables et de pertes post-implantation était augmenté à ce niveau de dose par rapport aux animaux contrôles.

Les résultats des études de toxicité sur la reproduction et le développement conduites chez les rats et les lapins ont démontré une réduction du poids moyen corporel fœtal et de la progéniture, une augmentation du poids placentaire moyen, des avortements et de la mortalité de la progéniture.

Des rates Sprague-Dawley gravides auxquelles du roxadustat a été administré quotidiennement du moment de l'implantation jusqu'à la soudure du palais dur (gestation des jours 7 à 17) ont présenté une diminution du poids corporel fœtal et une augmentation des altérations squelettiques à environ 6 fois l'ASC totale à la DHMR. Le roxadustat n'a aucun effet sur la survie fœtale après implantation.

Des lapines New Zealand gravides ont reçu du roxadustat quotidiennement des jours 7 à 19 de gestation et des césariennes ont été pratiquées au jour 29 de la gestation. L'administration de roxadustat à des expositions systémiques allant jusqu'à environ 3 fois l'ASC totale à la DHMR n'a pas montré d'altération embryo-fœtale. Toutefois, une lapine a avorté à environ 1 fois l'ASC totale à la DHMR et 2 lapines ont avorté à environ 3 fois l'ASC totale à la DHMR. Les femelles ayant avorté étaient maigres.

Dans l'étude du développement périnatal/postnatal conduite chez des rats Sprague-Dawley, les rates gravides ont reçu du roxadustat quotidiennement du jour 7 de la gestation au jour 20 de la lactation. Durant la période de lactation, la mortalité des ratons des rates ayant reçu le roxadustat à environ 2 fois la C_{max} totale à la DHMR était élevée pendant la période pré-sevrage et les ratons ont été sacrifiés au moment du sevrage. Les ratons ayant reçu le roxadustat à des doses conduisant à des expositions systémiques d'environ 3 fois l'exposition humaine à la DHMR ont présenté une diminution significative de la survie 21 jours après la naissance (indice de lactation) comparativement aux ratons des portées contrôles.

Dans une étude d'adoption croisée, les effets les plus prononcés sur la viabilité des ratons ont été observés chez ceux exposés au roxadustat après la naissance uniquement, et la viabilité des ratons exposés au roxadustat jusqu'à la naissance était plus faible que chez ceux non exposés.

L'étude d'adoption croisée, dans laquelle des ratons de rates non exposées ont été nourris par des rates traitées par le roxadustat (dose humaine équivalente d'environ 2 fois la DHMR), a montré la présence de roxadustat dans le plasma des ratons, témoignant du passage du médicament dans le lait. Le lait de ces rates contenait du roxadustat. Les ratons qui étaient exposés au lait contenant du roxadustat ont présenté un taux de survie plus faible (85,1 %) que ceux nés de mères non traitées et nourris par des rates non traitées (taux de survie de 98,5 %). Le poids corporel moyen des ratons survivants exposés au roxadustat pendant la période de lactation était également plus faible que celui des ratons contrôles (qui n'avaient été exposés ni *in utero* ni par le lait).

Tolérance cardiovasculaire
Une étude de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire a montré que la fréquence cardiaque augmente après une seule administration de 100 mg/kg de roxadustat à des singes. Aucun effet n'a été observé sur l'hERG ou l'ECG. Des études pharmacologiques de sécurité supplémentaires conduites chez des rats ont montré que le roxadustat réduisait la résistance périphérique totale, suivie d'une augmentation réflexe de la fréquence cardiaque à environ 6 fois l'exposition à la DHMR.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460 (i))
Croscarmellose sodique (E468)
Povidone (E1201)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Talc (E553b)
Macrogol (E1521)
Laque d'aluminium rouge Allura AC (E129)
Dioxyde de titane (E171)
Lécithine (soja) (E322)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité en PVC/aluminium dans des emballages carton.

Présentations :

12 x 1 comprimés pelliculés
36 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/21/1574/001 – 005

36 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/21/1574/006 – 010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 août 2021
Date du dernier renouvellement: 30 mars 2026

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

30/03/2026
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.