

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée
RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib.

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 30 mg d'upadacitinib.

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 45 mg d'upadacitinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée violets, de forme oblongue biconvexe, 14 x 8 mm et portant l'inscription « a15 » sur un côté.

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée rouges, de forme oblongue biconvexe, 14 x 8 mm et portant l'inscription « a30 » sur un côté.

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée jaunes à jaunes mouchetés, de forme oblongue biconvexe, 14 x 8 mm et portant l'inscription « a45 » sur un côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

Spondyloarthrite axiale

Spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA)

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Spondylarthrite ankylosante (SA, spondyloarthrite axiale radiographique)

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Dermatite atopique

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

Rectocolite hémorragique

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique.

Maladie de Crohn

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par l'upadacitinib doit être initié et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de pathologies pour lesquelles l'upadacitinib est indiqué.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale

La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour.

Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

Dermatite atopique

Adultes

La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg ou 30 mg une fois par jour, selon les caractéristiques individuelles de chaque patient.

- Une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4).
- Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour les patients ayant un fort retentissement de la maladie qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, de EICM et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4) ou pour les patients ayant présenté une réponse inadéquate à la dose de 15 mg une fois par jour.
- La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour chez les adolescents pesant au moins 30 kg.

Traitements topiques concomitants

L'upadacitinib peut être utilisé avec ou sans dermocorticoïdes topiques. Des inhibiteurs de la calcineurine topiques peuvent être utilisés pour les zones sensibles telles que le visage, le cou et les zones intertrigineuses et génitales.

Une interruption du traitement par l'upadacitinib devra être envisagée chez tout patient ne montrant pas de signe de bénéfice clinique après 12 semaines de traitement.

Rectocolite hémorragique

Induction

La dose d'induction recommandée d'upadacitinib est de 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines. Les patients qui n'ont pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8 peuvent poursuivre l'upadacitinib à la dose de 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines supplémentaires (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant pas de signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16.

Entretien

La dose d'entretien recommandée d'upadacitinib est de 15 mg ou 30 mg une fois par jour, selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :

- Une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4).
- Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour certains patients, comme ceux ayant un fort retentissement de la maladie ou ayant nécessité un traitement d'induction de 16 semaines qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, de EICM et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4) ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.
- La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Chez les patients ayant répondu au traitement par l'upadacitinib, les corticoïdes peuvent être réduits et/ou interrompus, conformément aux soins habituels.

Maladie de Crohn

Induction

La dose d'induction recommandée d'upadacitinib est de 45 mg une fois par jour pendant 12 semaines. Chez les patients qui n'ont pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat après le traitement d'induction initial de 12 semaines, un traitement d'induction prolongé pendant 12 semaines supplémentaires à la dose de 30 mg une fois par jour peut être considéré. Chez ces patients, le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu en l'absence de signe de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.

Entretien

La dose d'entretien recommandée d'upadacitinib est de 15 mg ou 30 mg une fois par jour, selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :

- Une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4).
- Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour les patients ayant un fort retentissement de la maladie qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, d'EICM et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4) ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.
- La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose d'entretien recommandée est de 15 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Chez les patients ayant répondu au traitement par l'upadacitinib, les corticoïdes peuvent être réduits et/ou interrompus, conformément aux soins habituels.

Interactions

Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (par exemple, kétoconazole, clarithromycine), la dose d'induction recommandée est de 30 mg une fois par jour et la dose d'entretien recommandée est de 15 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Instauration du traitement

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) $< 1 \times 10^9$ cellules/L ou dont le taux d'hémoglobine (Hb) est < 8 g/dL (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Interruption du traitement

Le traitement doit être interrompu si un patient développe une infection grave et ce jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

L'interruption du traitement peut être nécessaire pour la gestion des résultats d'analyse anormaux décrits dans le Tableau 1.

Tableau 1 Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètres biologiques	Action	Recommandations de surveillance
Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN)	Le traitement doit être interrompu si le NAN est $< 1 \times 10^9$ cellules/L et peut être redémarré dès que le NAN repasse au-dessus de cette valeur	Évaluer au départ, puis au plus tard 12 semaines après l'instauration du traitement. Par la suite, évaluer selon la prise en charge individuelle du patient.
Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL)	Le traitement doit être interrompu si le NAL est $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L et peut être redémarré dès que le NAL repasse au-dessus de cette valeur	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le taux d'Hb repasse au-dessus de cette valeur	
Transaminases hépatiques	Le traitement doit être interrompu temporairement si une lésion hépatique liée au médicament est suspectée	Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient.
Lipides	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie	Évaluer 12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

Populations particulières

Personnes âgées

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale

Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Dermatite atopique

Pour la dermatite atopique, des doses supérieures à 15 mg une fois par jour ne sont pas recommandées chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.8).

Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn

Pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, des doses supérieures à 15 mg une fois par jour en traitement d'entretien ne sont pas recommandées chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.8). La tolérance et l'efficacité de l'upadacitinib chez les patients âgés de 75 ans et plus n'ont pas encore été établies.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sont limitées sur l'utilisation de l'upadacitinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, comme décrit dans le tableau 2. L'utilisation de l'upadacitinib chez les patients en insuffisance rénale terminale n'a pas été étudiée et n'est par conséquent pas recommandée chez ces patients.

Tableau 2 Dose recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère^a

Indication thérapeutique	Dose recommandée une fois par jour
Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, dermatite atopique	15 mg
Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn	Induction : 30 mg
	Entretien : 15 mg
^a Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 15 à < 30 mL/min/1,73 m ²	

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (grade A de Child-Pugh) ou modérée (grade B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune donnée d'exposition clinique n'est disponible chez les adolescents pesant moins de 40 kg (voir rubrique 5.2).

La tolérance et l'efficacité de RINVOQ chez les enfants et les adolescents atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondyloarthrite axiale, de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

RINVOQ doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés afin d'assurer que toute la dose est correctement administrée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).
- Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients avec des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne)

Utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus

Compte tenu du risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues chez les patients âgés de 65 ans et plus, comme observé dans une grande étude randomisée avec le tofacitinib (un autre inhibiteur de Janus Kinase (JAK)), l'upadacitinib ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le risque d'effet indésirable est plus élevé avec l'upadacitinib 30 mg une fois par jour. Par conséquent, la dose recommandée à long terme dans cette population est de 15 mg une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Médicaments immunosuppresseurs

L'association avec d'autres immunosuppresseurs puissants, tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine, le tacrolimus, et les DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs de JAK n'a pas été évaluée dans les études cliniques et n'est pas recommandée car un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut pas être exclu.

Infections graves

Des infections graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients recevant de l'upadacitinib. Les infections graves les plus fréquentes rapportées avec l'upadacitinib sont la pneumonie et la cellulite (voir rubrique 4.8). Des cas de méningite bactérienne et de septicémie ont été rapportés chez des patients recevant de l'upadacitinib. Parmi les infections opportunistes, la tuberculose, le zona multimétamérique, les candidoses buccales/œsophagiennes et la cryptococcose ont été rapportés avec l'upadacitinib.

L'upadacitinib ne doit pas être instauré chez les patients ayant une infection grave active, y compris des infections localisées.

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement par l'upadacitinib chez les patients :

- ayant une infection chronique ou récurrente ;
- ayant été exposés à la tuberculose ;
- ayant des antécédents d'infection grave ou opportuniste ;
- qui ont résidé ou voyagé dans des zones de tuberculose endémique ou de mycoses endémiques ; ou
- ayant des affections sous-jacentes pouvant les prédisposer à une infection.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection pendant et après le traitement par l'upadacitinib. Le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave ou opportuniste. Le patient qui développe une nouvelle infection au cours d'un traitement avec l'upadacitinib doit être soumis rapidement à des tests de diagnostic complets appropriés pour un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être instauré, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu si le patient ne répond pas au traitement antimicrobien. Le traitement par l'upadacitinib peut être repris une fois l'infection contrôlée.

Un taux plus élevé d'infections graves a été observé avec l'upadacitinib 30 mg par rapport à l'upadacitinib 15 mg.

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 4.2).

Tuberculose

Un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez les patients avant de commencer un traitement par l'upadacitinib. L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une TB active (voir rubrique 4.3). Un traitement anti-TB doit être envisagé avant le début d'un traitement avec l'upadacitinib chez les patients présentant une TB latente précédemment non traitée ou chez les patients présentant des facteurs de risque pour une TB.

Une consultation chez un médecin spécialisé dans le traitement de la TB est recommandée pour décider s'il est approprié d'initier un traitement anti-TB pour un patient donné.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'une TB, y compris les patients dont le test de dépistage de la TB latente était négatif avant de commencer le traitement.

Réactivation virale

Des réactivations virales, incluant des cas de réactivation du virus de l'herpès (par exemple, un zona), ont été rapportées dans des études cliniques (voir rubrique 4.8). Le risque de zona semble être plus élevé chez les patients japonais traités par l'upadacitinib. Si un patient développe un zona, l'interruption du traitement avec l'upadacitinib doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'épisode.

Le dépistage d'une hépatite virale et la surveillance d'une réactivation doivent être effectués avant le début du traitement avec l'upadacitinib et pendant le traitement. Les patients positifs pour l'anticorps anti-hépatite C et pour l'ARN du virus de l'hépatite C ont été exclus des études cliniques. Les patients positifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B ou pour l'ADN du virus de l'hépatite B ont été exclus des études cliniques. Si l'ADN du virus de l'hépatite B est détecté au cours d'un traitement avec l'upadacitinib, un spécialiste du foie doit être consulté.

Vaccination

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne la réponse à une vaccination par des vaccins vivants chez les patients recevant de l'upadacitinib. L'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement avec l'upadacitinib n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement avec l'upadacitinib, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris des vaccinations prophylactiques contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. (voir rubrique 5.1 pour les données sur le vaccin recombinant avec adjuvant contenant une glycoprotéine E du virus varicelle zona et le vaccin inactivé pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé) et l'utilisation concomitante avec l'upadacitinib).

Tumeurs malignes

Des cas de lymphome et d'autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris l'upadacitinib.

Au cours d'une grande étude randomisée contrôlée par traitement actif réalisée avec le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé de tumeurs malignes, en particulier de cancers du poumon, de lymphomes et de cancers cutanés non mélanome (CCNM) a été observé avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Un taux plus élevé de tumeurs malignes a été observé avec l'upadacitinib 30 mg par rapport à l'upadacitinib 15 mg.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, ou les patients présentant d'autres facteurs de risque de développer une tumeur maligne (par exemple, ayant ou ayant eu une tumeur maligne), l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Cancer cutané non-mélanome

Des cancers cutanés non-mélanome (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités avec l'upadacitinib (voir rubrique 4.8). Un taux plus élevé de CCNM a été observé avec l'upadacitinib 30 mg par rapport à l'upadacitinib 15 mg. Un examen cutané périodique est recommandé pour tous les patients, notamment ceux présentant des facteurs de risque de cancer cutané.

Anomalies hématologiques

Un Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) $< 1 \times 10^9$ cellules/l, un Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ cellules/l et un taux d'hémoglobine < 8 g/dl ont été rapportés chez ≤ 1 % des patients dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Le traitement ne doit pas être commencé ou doit être interrompu temporairement chez les patients présentant un NAN $< 1 \times 10^9$ cellules/l, un NAL $< 0,5 \times 10^9$ cellules/l ou un taux d'hémoglobine < 8 g/dl observés au cours du suivi de routine du patient (voir rubrique 4.2).

Perforations gastro-intestinales

Des cas de diverticulites et de perforations gastro-intestinales ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).

L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque de perforation gastro-intestinale (par exemple les patients présentant une diverticulose, ayant des antécédents de

diverticulite ou prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticoïdes ou des opioïdes). Les patients atteints de maladie de Crohn active présentent un risque accru de développement d'une perforation intestinale. Les signes et symptômes abdominaux d'apparition récente doivent être évalués rapidement pour identifier précocement une diverticulite ou une perforation gastro-intestinale.

Événements indésirables cardiovasculaires majeurs

Des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) ont été observés dans les études cliniques de l'upadacitinib.

Au cours d'une grande étude randomisée contrôlée par traitement actif réalisée avec le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé d'EICM (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal (IM) et accident vasculaire cérébral non fatal) a été observé avec le tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Par conséquent, chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Lipides

Le traitement par l'upadacitinib a été associé à une augmentation dose-dépendante des paramètres lipidiques, notamment du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) (voir rubrique 4.8). En réponse à un traitement par statine, les élévations du cholestérol LDL sont revenues aux taux avant la mise sous traitement, bien que les preuves soient limitées. L'impact de ces hausses des paramètres lipidiques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas été déterminé (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de surveillance).

Élévation des transaminases hépatiques

Le traitement par l'upadacitinib a été associé à une incidence accrue de l'élévation des enzymes hépatiques par rapport au placebo.

Évaluer à l'initiation et ensuite suivre selon la prise en charge de routine du patient. Une recherche rapide de la cause de l'élévation des enzymes hépatiques est recommandée pour identifier les cas potentiels de lésion hépatique induite par le médicament.

Si des augmentations d'ALAT ou d'ASAT sont observées au cours de la prise en charge de routine du patient et qu'une lésion hépatique induite par le médicament est suspectée, le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Maladie thromboembolique veineuse

Des cas de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été observés dans les études cliniques de l'upadacitinib.

Au cours d'une grande étude randomisée contrôlée par traitement actif réalisée avec le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé et dose-dépendant de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) incluant des TVP et des EP a été observé avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Pour les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne (voir rubrique 4.4 « Événements indésirables cardiovasculaires majeurs » et « Tumeurs malignes »), l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV autres que les facteurs de risque cardiovasculaire et de tumeur maligne, l'upadacitinib doit être utilisé avec précaution. Les facteurs de risque de MTEV autres que les facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne comprennent les antécédents d'événements thromboemboliques veineux, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, une immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou de traitements hormonaux substitutifs, et les troubles héréditaires de la coagulation. Les patients doivent être réévalués régulièrement au cours du traitement par l'upadacitinib afin de déceler des changements du risque de MTEV. Évaluer au plus vite les patients présentant des signes et symptômes de MTEV et interrompre le traitement par l'upadacitinib lorsqu'une MTEV est soupçonnée, quelle que soit la dose.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves telles que réactions anaphylactiques et angioœdème ont été rapportées chez des patients traités par l'upadacitinib. En cas de réaction d'hypersensibilité cliniquement significative, interrompre le traitement par l'upadacitinib et instaurer un traitement approprié (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Hypoglycémie chez les patients traités pour un diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation des inhibiteurs de JAK, y compris l'upadacitinib, chez des patients traités pour le diabète. Une adaptation de la dose du traitement antidiabétique peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie.

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

Effet potentiel d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'upadacitinib

L'upadacitinib est métabolisé principalement par le CYP3A4. Par conséquent, les expositions plasmatiques à l'upadacitinib peuvent être affectées par les médicaments inhibant ou induisant fortement le CYP3A4.

Co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4

L'exposition à l'upadacitinib est augmentée en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la clarithromycine et le pamplemousse). Dans une étude clinique, la co-administration d'upadacitinib et de kétoconazole a entraîné des augmentations respectives de 70 % et 75 % de la C_{max} et de l'ASC de l'upadacitinib.

L'upadacitinib à la dose de 15 mg une fois par jour doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant un traitement chronique avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'upadacitinib à la dose de 30 mg une fois par jour n'est pas recommandé chez les patients atteints de dermatite atopique recevant un traitement chronique avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose d'induction recommandée est de 30 mg une fois par jour et la dose d'entretien recommandée est de 15 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). Des alternatives aux puissants inhibiteurs du CYP3A4 doivent être envisagées en cas d'utilisation sur le long terme. Les aliments ou boissons contenant du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par l'upadacitinib.

Co-administration avec des inducteurs du CYP3A4

L'exposition à l'upadacitinib est diminuée en cas de co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la rifampicine et la phénytoïne), ce qui peut entraîner une réduction de l'effet

thérapeutique de l'upadacitinib. Dans une étude clinique, la co-administration d'upadacitinib après l'administration de plusieurs doses de rifampicine (puissant inducteur du CYP3A) a entraîné une diminution d'environ 50 % et 60 % de la C_{max} et de l'ASC de l'upadacitinib, respectivement. Des modifications de l'activité de la maladie doivent être surveillées chez les patients si l'upadacitinib est co-administré avec de puissants inducteurs du CYP3A4.

Le méthotrexate et les médicaments modifiant le pH (par exemple, les antiacides ou les inhibiteurs de pompe à protons) n'ont aucun effet sur les expositions plasmatiques à l'upadacitinib.

Effet potentiel de l'upadacitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'administration de plusieurs doses de 30 mg ou de 45 mg d'upadacitinib une fois par jour chez des sujets sains a eu un effet limité sur l'exposition plasmatique au midazolam (substrat sensible du CYP3A) (diminution de 24 à 26 % de l'ASC et de la C_{max} du midazolam), ce qui indique que 30 mg ou 45 mg d'upadacitinib une fois par jour peuvent avoir un faible effet d'induction sur le CYP3A. Dans une étude clinique, les ASC de la rosuvastatine et de l'atorvastatine ont été réduites de 33 % et 23 %, respectivement, et la C_{max} de la rosuvastatine a été réduite de 23 % après l'administration de plusieurs doses de 30 mg d'upadacitinib une fois par jour chez des sujets sains. L'upadacitinib n'a eu aucun effet significatif sur la C_{max} de l'atorvastatine ni sur les expositions plasmatiques à l'orthohydroxyatorvastatine (principal métabolite actif de l'atorvastatine). L'administration de plusieurs doses de 45 mg d'upadacitinib une fois par jour chez des sujets sains a conduit à une augmentation limitée de l'ASC et de la C_{max} du dextrométhorphan (substrat sensible du CYP2D6), de 30 % et 35 %, respectivement, ce qui indique que 45 mg d'upadacitinib une fois par jour a un faible effet inhibiteur sur le CYP2D6. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les substrats du CYP3A ou du CYP2D6, ni pour la rosuvastatine ou l'atorvastatine en cas de co-administration avec l'upadacitinib.

L'upadacitinib n'a aucun effet significatif sur les expositions plasmatiques à l'éthinylestradiol, au lévonorgestrel, au méthotrexate ou à des médicaments qui sont des substrats pour une métabolisation par le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C9 ou le CYP2C19.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Pour les femmes en âge de procréer, il est conseillé d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose d'upadacitinib. Les patientes pédiatriques et/ou leurs parents/entourage doivent être informé(e)s de la nécessité de contacter leur médecin traitant dès la ménarche chez la patiente en cours de traitement avec l'upadacitinib.

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'upadacitinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'upadacitinib est tératogène chez le rat et le lapin, avec des effets sur les os du fœtus de rat et sur le cœur du fœtus de lapin lors d'une exposition *in utero*.

L'upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Si une patiente tombe enceinte alors qu'elle prend de l'upadacitinib, les parents doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si l'upadacitinib et/ou des métabolites sont excrétés dans le lait humain. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez les animaux ont montré que l'upadacitinib est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'upadacitinib ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise : soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement avec l'upadacitinib, en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet de l'upadacitinib sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

L'upadacitinib peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car des sensations vertigineuses et des vertiges peuvent survenir pendant le traitement par RINVOQ (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients dans au moins une des indications avec le taux le plus élevé parmi les indications présentées) avec l'upadacitinib 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,5 %), l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (8,6 %), l'augmentation de l'alanine transaminase (4,3 %), les bronchites (3,9 %), les nausées (3,5 %), la neutropénie (2,8 %), la toux (2,2 %), l'augmentation de l'aspartate transaminase (2,2 %) et l'hypercholestérolémie (2,2 %).

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour la dermatite atopique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients) avec l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (25,4 %), l'acné (15,1 %), l'herpès (8,4 %), les céphalées (6,3 %), l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (5,5 %), la toux (3,2 %), la folliculite (3,2 %), les douleurs abdominales (2,9 %), les nausées (2,7 %), la neutropénie (2,3 %), la pyrexie (2,1 %) et la grippe (2,1 %).

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn en traitement d'induction et d'entretien, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 3 % des patients) avec l'upadacitinib 45 mg, 30 mg ou 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,9 %), la pyrexie (8,7 %), l'augmentation de la CPK dans le sang (7,6 %), l'anémie (7,4 %), les céphalées (6,6 %), l'acné (6,3 %), le zona (6,1 %), la neutropénie (6,0 %), le rash (5,2 %), la pneumonie (4,1 %), l'hypercholestérolémie (4,0 %), la bronchite (3,9 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (3,9 %), la fatigue (3,9 %), la folliculite (3,6 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (3,5 %), l'herpès (3,2 %) et la grippe (3,2 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections graves (voir rubrique 4.4).

Le profil de tolérance de l'upadacitinib lors d'un traitement à long terme a été généralement similaire au profil de tolérance observé pendant la phase contrôlée par placebo dans l'ensemble des indications.

Liste tabulée des effets indésirables

La liste suivante d'effets indésirables est basée sur les études cliniques.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Les fréquences indiquées dans le Tableau 3 reposent sur les taux d'effets indésirables les plus élevés signalés avec RINVOQ dans les essais cliniques sur les maladies rhumatismales (15 mg), la dermatite atopique (15 mg et 30 mg), la rectocolite hémorragique (15 mg, 30 mg et 45 mg) ou la maladie de Crohn (15 mg, 30 mg et 45 mg). Lorsque des différences notables de fréquence ont été observées entre les indications, ces différences sont présentées dans les notes en dessous du tableau.

Tableau 3 Effets indésirables

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Bronchite ^{a,b} Zona ^a Herpès ^a Folliculite Grippe Infection des voies urinaires Pneumonie ^{a,h}	Candidose buccale Diverticulite Septicémie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Cancer cutané non mélanome ^f	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie ^a Neutropénie ^a Lymphopénie	
Affections du système immunitaire		Urticaire ^{c,g}	Réactions d'hypersensibilité graves ^{a,c}
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypercholestérolémie ^{a,b} Hyperlipidémie ^{a,b}	Hypertriglycémie
Affections du système nerveux		Céphalées ^a Sensations vertigineuses	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges ^a	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales ^{a,d} Nausées	Perforation gastro-intestinale ⁱ
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné ^{a,c,d,g}	Rash ^a	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Pyrexie	
Investigations		Augmentation de la CPK dans le sang	

		Augmentation de l'ALAT ^b Augmentation de l'ASAT ^b Augmentation du poids ^g	
<p>^a Présentées par terme groupé</p> <p>^b Dans les essais sur la dermatite atopique, le nombre de bronchite, d'hypercholestérolémie, d'hyperlipidémie, d'augmentation de l'ALAT et d'augmentation de l'ASAT a été « peu fréquent ».</p> <p>^c Dans les essais sur les maladies rhumatismales, le nombre a été « fréquent » pour l'acné et « peu fréquent » pour l'urticaire.</p> <p>^d Dans les essais sur la rectocolite hémorragique, la fréquence a été définie comme « fréquent » pour l'acné ; les douleurs abdominales ont été moins fréquentes avec l'upadacitinib qu'avec le placebo.</p> <p>^e Réactions d'hypersensibilité graves comprenant réaction anaphylactique et angioœdème</p> <p>^f La plupart des événements rapportés sont des carcinomes basocellulaires et des carcinomes épidermoïdes cutanés</p> <p>^g Dans la maladie de Crohn, la fréquence a été définie comme « fréquent » pour l'acné et « peu fréquent » pour l'urticaire et l'augmentation du poids.</p> <p>^h La pneumonie était fréquente dans la maladie de Crohn et peu fréquente dans les autres indications.</p> <p>ⁱ La fréquence est basée sur les essais cliniques dans la maladie de Crohn.</p>			

Description des effets indésirables sélectionnés

Polyarthrite rhumatoïde

Infections

Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 27,4 % par rapport à 20,9 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par le méthotrexate (MTX), la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 19,5 % par rapport à 24,0 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 (2 630 patients) était de 93,7 événements pour 100 patients-années.

Dans des études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 1,2 %, par rapport à 0,6 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 0,6 % par rapport à 0,4 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections graves à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 3,8 événements pour 100 patients-années. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le taux d'infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme.

Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose)

Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections opportunistes pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 0,5 %, par rapport à 0,3 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, il n'y a pas eu de cas d'infection opportuniste pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg et 0,2 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections opportunistes à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 0,6 événements pour 100 patients-années.

Le taux à long terme de zona pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 a été de 3,7 événements pour 100 patients-années. La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves.

Augmentation des transaminases hépatiques

Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation de l'alanine transaminase (ALAT) et de l'aspartate transaminase (ASAT) ≥ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) dans au moins une mesure a été observée chez 2,1 % et 1,5 % des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,5 % et 0,7 %, respectivement, des patients traités avec le placebo. La plupart des cas d'augmentations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires.

Dans des études contrôlées par MTX, pendant 12/14 semaines, une augmentation d'ALAT et d'ASAT ≥ 3 x LSN dans au moins une mesure a été observée chez 0,8 % et 0,4 % des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,9 % et 0,9 %, respectivement, chez des patients traités au MTX.

La tendance et l'incidence de l'augmentation de l'ALAT/ASAT sont restées stables au cours du temps, y compris dans les études d'extension à long terme.

Augmentations des lipides

Le traitement avec l'upadacitinib 15 mg a été associé à des augmentations des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Le rapport LDL/HDL n'a pas changé. Des augmentations ont été observées après 2 à 4 semaines de traitement et sont restées stables avec un traitement à long terme.

Parmi les patients des études contrôlées dont les valeurs initiales étaient inférieures aux limites définies, un dépassement des limites définies a été observé au moins une fois pendant 12/14 semaines aux fréquences suivantes (y compris les patients qui ont une valeur élevée isolée) :

- Cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl) : 62 % par rapport à 31 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement
- Cholestérol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl) : 42 % par rapport à 19 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement
- Cholestérol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) : 89 % par rapport à 61 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement
- Triglycérides $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl) : 25 % par rapport à 15 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement

Créatine phosphokinase

Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation des valeurs de CPK a été observée. Des augmentations de CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez 1,0 % et 0,3 % des patients pendant 12/14 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. La plupart des augmentations > 5 x LSN étaient transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Les valeurs moyennes de CPK ont augmenté après 4 semaines avec une augmentation moyenne de 60 U/l à 12 semaines, puis sont restées stables à des valeurs élevées par la suite, y compris avec un traitement prolongé.

Neutropénie

Dans les études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1×10^9 cellules/L dans au moins une mesure est survenue chez 1,1 % et $< 0,1$ % des patients des groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en réponse à un NAN $< 1 \times 10^9$ cellules/L (voir

rubrique 4.2). Le nombre moyen de neutrophiles a diminué en 4 à 8 semaines. La diminution du nombre de neutrophiles est restée stable à des valeurs inférieures à la valeur initiale au cours du temps, y compris avec un traitement prolongé.

Rhumatisme psoriasique

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif traités avec l'upadacitinib 15 mg était similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Un taux d'infections graves plus élevé (2,6 événements pour 100 patients-année et 1,3 événement pour 100 patients-année, respectivement) et une augmentation des transaminases hépatiques (élévations des ALAT de grade 3 et taux plus élevés 1,4 % et 0,4 %, respectivement) ont été observés chez les patients traités avec l'upadacitinib en association au MTX par rapport aux patients traités en monothérapie.

Spondyloarthrite axiale

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale active traités avec l'upadacitinib 15 mg était similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Dermatite atopique

Infections

Pendant la phase contrôlée par placebo des études cliniques, la fréquence des infections pendant 16 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était, respectivement, de 39 % et 43 %, contre 30 % dans le groupe placebo. Le taux à long terme d'infections dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était, respectivement, de 98,5 et 109,6 événements pour 100 patients-années.

Dans les études cliniques contrôlées par placebo, la fréquence des infections graves pendant 16 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était, respectivement, de 0,8 % et 0,4 %, contre 0,6 % dans le groupe placebo. Le taux à long terme d'infections graves dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était, respectivement, de 2,3 et 2,8 événements pour 100 patients-années.

Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose)

Pendant la phase contrôlée par placebo des études cliniques, toutes les infections opportunistes signalées (à l'exclusion de la tuberculose et du zona) étaient des cas d'eczéma herpétiforme. La fréquence d'eczéma herpétiforme pendant 16 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était respectivement de 0,7 % et 0,8 %, contre 0,4 % dans le groupe placebo. Le taux à long terme d'eczéma herpétiforme dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était respectivement de 1,6 et 1,8 événement pour 100 patients-années. Un cas de candidose œsophagienne a été signalé avec l'upadacitinib 30 mg.

Le taux à long terme de zona dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était respectivement de 3,5 et 5,2 événements pour 100 patients-années. La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves.

Anomalies biologiques

Les variations dose-dépendantes d'augmentation de l'ALAT et/ou d'augmentation de l'ASAT ($\geq 3 \times \text{LSN}$), des paramètres lipidiques, des valeurs de la CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) et de la neutropénie ($\text{NAN} < 1 \times 10^9$ cellules/L) associées au traitement par l'upadacitinib ont été similaires à celles observées dans les études cliniques sur les maladies rhumatismales.

De faibles augmentations du LDL-cholestérol ont été observées après la semaine 16 dans les études sur la dermatite atopique.

Rectocolite hémorragique

Le profil de tolérance global observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique était généralement similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Un taux de zona plus élevé a été observé avec un traitement d'induction de 16 semaines qu'avec un traitement de 8 semaines.

Infections

Dans les études d'induction contrôlées par placebo, la fréquence des infections pendant 8 semaines dans le groupe upadacitinib 45 mg était de 20,7 %, contre 17,5 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo, la fréquence des infections pendant 52 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était de 38,4 % et 40,6 %, respectivement, contre 37,6 % dans le groupe placebo. Le taux d'infections à long terme dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était respectivement de 73,8 et 82,6 événements pour 100 patient-années.

Dans les études d'induction contrôlées par placebo, la fréquence des infections graves pendant 8 semaines était de 1,3 % dans le groupe upadacitinib 45 mg et dans le groupe placebo. Aucune infection grave supplémentaire n'a été observée pendant les 8 semaines supplémentaires de traitement par l'upadacitinib 45 mg. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo, la fréquence des infections graves pendant 52 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était de 3,2 % et 2,4 %, respectivement, contre 3,3 % dans le groupe placebo. Le taux d'infections graves à long terme dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était, respectivement, de 4,1 et 3,9 événements pour 100 patient-années. L'infection grave la plus fréquemment rapportée dans les phases d'induction et d'entretien était la pneumonie à Covid-19.

Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose)

Dans les études d'induction contrôlées par placebo de 8 semaines, la fréquence des infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose et du zona) dans le groupe upadacitinib 45 mg était de 0,4 %, contre 0,3 % dans le groupe placebo. Aucune infection opportuniste supplémentaire (à l'exclusion de la tuberculose et du zona) n'a été observée pendant les 8 semaines supplémentaires de traitement par l'upadacitinib 45 mg. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo de 52 semaines, la fréquence des infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose et du zona) dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était de 0,8 % et 0,4 %, respectivement, contre 0,8 % dans le groupe placebo. Le taux d'infections opportunistes à long terme (à l'exclusion de la tuberculose et du zona) dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était respectivement de 0,6 et 0,3 événement pour 100 patient-années.

Dans les études d'induction contrôlées par placebo de 8 semaines, la fréquence du zona dans le groupe upadacitinib 45 mg était de 0,6 %, contre 0 % dans le groupe placebo. La fréquence du zona était de 3,9 % pendant le traitement de 16 semaines par l'upadacitinib 45 mg. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo de 52 semaines, la fréquence du zona dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était de 4,4 % et 4,0 %, respectivement, contre 0 % dans le groupe placebo. Le taux de zona à long terme dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était respectivement de 5,7 et 6,3 événements pour 100 patient-années.

Anomalies biologiques

Dans les études cliniques d'induction et d'entretien, les variations des paramètres biologiques telles que l'augmentation de l'ALAT et/ou de l'ASAT ($\geq 3 \times$ LSN), des valeurs de la CPK ($> 5 \times$ LSN) et de la neutropénie (NAN $< 1 \times 10^9$ cellules/L) associées au traitement par l'upadacitinib ont été généralement similaires à celles observées dans les études cliniques sur les maladies rhumatismales et la dermatite

atopique. Des variations dose-dépendantes de ces paramètres biologiques associées au traitement par l'upadacitinib 15 mg et 30 mg ont été observées.

Dans les études d'induction contrôlées par placebo jusqu'à 8 semaines, des diminutions du nombre de lymphocytes au-dessous de $0,5 \times 10^9$ cellules/L lors d'au moins une mesure sont survenues chez 2,0 % et 0,8 % des patients des groupes upadacitinib 45 mg et placebo, respectivement. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo jusqu'à 52 semaines, des diminutions du nombre de lymphocytes au-dessous de $0,5 \times 10^9$ cellules/L lors d'au moins une mesure sont survenues chez 1,6 %, 0,8 % et 0,8 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg, 30 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu suite à un NAL $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L (voir rubrique 4.2). Aucune variation moyenne notable du nombre de lymphocytes n'a été observée au cours du temps pendant le traitement par l'upadacitinib.

Des élévations des paramètres lipidiques ont été observées à 8 semaines de traitement par l'upadacitinib 45 mg et sont généralement restées stables avec un traitement à plus long terme par l'upadacitinib 15 mg et 30 mg. Parmi les patients des études d'induction contrôlées par placebo dont les valeurs initiales étaient inférieures aux limites définies, un dépassement des limites définies a été observé au moins une fois pendant 8 semaines aux fréquences suivantes (y compris les patients qui ont une valeur élevée isolée) :

- Cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl) : 49 % par rapport à 11 %, dans les groupes upadacitinib 45 mg et placebo, respectivement
- Cholestérol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl) : 27 % par rapport à 9 %, dans les groupes upadacitinib 45 mg et placebo, respectivement
- Cholestérol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) : 79 % par rapport à 36 %, dans les groupes upadacitinib 45 mg et placebo, respectivement
- Triglycérides $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl) : 6 % par rapport à 4 % dans les groupes upadacitinib 45 mg et placebo, respectivement

Maladie de Crohn

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de la maladie de Crohn traités par l'upadacitinib concordait avec le profil de tolérance connu du médicament.

Infections graves

Dans les études d'induction contrôlées par placebo, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines dans le groupe upadacitinib 45 mg était de 1,9 % contre 1,7 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo, la fréquence des infections graves pendant 52 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était de 3,2 % et 5,7 % respectivement, contre 4,5 % dans le groupe placebo. Chez les patients ayant répondu à l'upadacitinib 45 mg en traitement d'induction, le taux d'infections graves à long terme dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg était de 5,1 et 7,3 événements pour 100 patients-années respectivement. Les infections graves les plus fréquemment rapportées dans les études d'induction et d'entretien étaient les infections gastro-intestinales.

Perforations gastro-intestinales

Au cours de la période des études d'induction de phase 3 contrôlées par placebo, une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 1 patient (0,1%) traité par l'upadacitinib 45 mg et chez aucun patient recevant le placebo au terme des 12 semaines. Chez tous les patients traités par l'upadacitinib 45 mg (n=938) au cours des études d'induction, une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 4 patients (0,4%).

Au cours de la période à long terme contrôlée par placebo, une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 1 patient traité par placebo (0,7 pour 100 patients-années), 1 patient traité par l'upadacitinib 15 mg (0,4 pour 100 patients-années) et 1 patient traité par l'upadacitinib 30 mg (0,4 pour

100 patients-années). Parmi tous les patients recevant un traitement de secours par l'upadacitinib 30 mg (n=336), une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 3 patients (0,8 pour 100 patients-années) au cours du traitement à long terme.

Anomalies biologiques

Dans les études cliniques d'induction et d'entretien, les variations des paramètres biologiques telles que l'augmentation de l'ASAT et/ou de l'ALAT (≥ 3 x LSN), des valeurs de la CPK (> 5 x LSN), de la neutropénie (NAN $< 1 \times 10^9$ cellules/L) et des paramètres lipidiques associées au traitement par l'upadacitinib ont été généralement similaires à celles observées dans les études cliniques sur les maladies rhumatismales, la dermatite atopique et la rectocolite hémorragique. Des variations dose-dépendantes de ces paramètres biologiques associées au traitement par l'upadacitinib 15 mg et 30 mg ont été observées.

Dans les études d'induction contrôlées par placebo d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, des diminutions du nombre de lymphocytes au-dessous de $0,5 \times 10^9$ cellules/L lors d'au moins une mesure sont survenues chez 2,2 % et 2,0 % des patients des groupes upadacitinib 45 mg et placebo, respectivement. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo d'une durée allant jusqu'à 52 semaines, des diminutions du nombre de lymphocytes au-dessous de $0,5 \times 10^9$ cellules/L lors d'au moins une mesure sont survenues chez 4,6 %, 5,2 % et 1,8 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg, 30 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu suite à un NAL $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L (voir rubrique 4.2). Aucune variation moyenne notable du nombre de lymphocytes n'a été observée au cours du temps pendant le traitement par l'upadacitinib.

Dans les études d'induction contrôlées par placebo d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, des diminutions du taux d'hémoglobine au-dessous de 8 g/dL lors d'au moins une mesure sont survenues chez 2,7 % et 1,4 % des patients des groupes upadacitinib 45 mg et placebo, respectivement. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo d'une durée allant jusqu'à 52 semaines, des diminutions du taux d'hémoglobine au-dessous de 8 g/dL lors d'au moins une mesure sont survenues chez 1,4 %, 4,4 % et 2,8 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg, 30 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu suite à un taux d'hémoglobine < 8 g/dL (voir rubrique 4.2). Aucune variation moyenne notable du taux d'hémoglobine n'a été observée au cours du temps pendant le traitement par l'upadacitinib.

Personnes âgées

D'après des données limitées chez des patients âgés de 65 ans et plus, atteints de dermatite atopique, le taux global d'événements indésirables a été plus élevé avec la dose de 30 mg d'upadacitinib qu'avec la dose de 15 mg.

D'après les données limitées chez des patients âgés de 65 ans et plus, atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn, le taux global d'événements indésirables a été plus élevé avec la dose de 30 mg d'upadacitinib qu'avec la dose de 15 mg en traitement d'entretien (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Au total, 343 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique ont été traités dans les études de phase 3, parmi lesquels 167 ont été exposés à la dose de 15 mg. Le profil de tolérance de l'upadacitinib 15 mg chez les adolescents a été similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance et l'efficacité de la dose de 30 mg chez les adolescents sont encore en cours d'étude.

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 [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'upadacitinib a été administré dans le cadre d'études cliniques jusqu'à des doses correspondant à une ASC quotidienne équivalant à une libération prolongée de 60 mg une fois par jour. Les effets indésirables étaient comparables à ceux observés à des doses plus faibles et aucune toxicité spécifique n'a été identifiée. Environ 90 % d'upadacitinib dans la circulation systémique est éliminé dans les 24 heures suivant l'administration (dans la plage de doses évaluée dans les études cliniques). En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter des signes et symptômes de réactions indésirables. Les patients qui présentent des effets indésirables doivent recevoir un traitement approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs Code ATC : L04AA44

Mécanisme d'action

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de Janus kinases (JAK). Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent des signaux de cytokines ou de facteurs de croissance impliqués dans un grand éventail de processus cellulaires, notamment les réponses inflammatoires, l'hématopoïèse et la surveillance immunitaire. La famille des enzymes JAK contient quatre membres, JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2, qui travaillent par paires pour phosphoryler et activer des transducteurs de signal et activateurs de transcription (STAT). Cette phosphorylation, à son tour, module l'expression de gènes et la fonction cellulaire. JAK1 est important dans la signalisation des cytokines inflammatoires, tandis que JAK2 est important pour la maturation des globules rouges et que la signalisation via JAK3 joue un rôle dans la surveillance immunitaire et la fonction des lymphocytes.

Dans des tests sur cellules humaines, l'upadacitinib inhibe préférentiellement la signalisation par JAK1 ou JAK1/3 avec une sélectivité fonctionnelle par rapport aux récepteurs de cytokine qui effectuent une signalisation via des paires de JAK2. La dermatite atopique est provoquée par des cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 et IFN- γ). Ces cytokines transduisent des signaux via la voie JAK1. L'inhibition de JAK1 par l'upadacitinib réduit la signalisation de nombreux médiateurs à l'origine des signes et symptômes de la dermatite atopique, tels que les lésions cutanées eczémateuses et le prurit. Les cytokines pro-inflammatoires (principalement IL-6, IL-7, IL-15 et IFN- γ) transduisent des signaux via la voie JAK1 et sont impliquées dans la pathologie des maladies inflammatoires de l'intestin. L'inhibition de JAK1 par l'upadacitinib module la signalisation des cytokines JAK-dépendantes à l'origine de l'inflammation et des signes et symptômes des maladies inflammatoires de l'intestin.

Effets pharmacodynamiques

Inhibition de la phosphorylation de STAT3 induite par IL-6 et de STAT5 induite par IL-7

Chez des volontaires sains, l'administration d'upadacitinib (formulation à libération immédiate) a entraîné une inhibition dose et concentration-dépendante de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6 (JAK1/JAK2) et de STAT5 induite par l'IL-7 (JAK1/JAK3) dans le sang total. L'inhibition maximale a été observée 1 heure après l'administration de la dose, qui revient pratiquement à la valeur initiale à la fin de l'intervalle entre les doses.

Lymphocytes

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le traitement avec l'upadacitinib a été associé à une légère augmentation transitoire du NAL moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à la semaine 36, qui est revenue progressivement au niveau de base ou proche du niveau de base avec la poursuite du traitement.

hsCRP

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le traitement avec l'upadacitinib a été associé à une diminution par rapport à la valeur initiale des taux moyens de hsCRP dès la première semaine, qui a été maintenue avec la poursuite du traitement.

Etudes sur des vaccins

L'influence de l'upadacitinib sur la réponse humorale suite à l'administration d'un vaccin recombinant avec adjuvant contenant une glycoprotéine E du virus varicelle zona a été évaluée chez 93 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par upadacitinib 15 mg à dose stable. 98 % des patients étaient traités en association au méthotrexate. 49 % des patients étaient sous corticoïdes par voie orale à l'inclusion. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse humorale satisfaisante définie comme une augmentation des niveaux d'anti-glycoprotéine E supérieure ou égale à 4 fois la concentration avant vaccination, à la semaine 16 (4 semaines après la 2^e dose de vaccination). La vaccination des patients traités par l'upadacitinib 15 mg entraînait une réponse humorale satisfaisante chez 79 patients sur 90 (88 % [IC 95 % : 81,0 ; 94,5]) à la semaine 16.

L'influence de l'upadacitinib sur la réponse humorale suite à l'administration d'un vaccin inactivé pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé) a été évaluée chez 111 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par upadacitinib 15 mg (n=87) ou 30 mg (n=24), à dose stable. 97 % des patients (n=108) étaient traités en association au méthotrexate. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse humorale satisfaisante définie comme une augmentation de la concentration en anticorps à la semaine 4 supérieure ou égale à 2 fois la valeur initiale pour au moins 6 des 12 antigènes pneumococciques (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, et 23F). Les résultats à la semaine 4 ont montré une réponse humorale satisfaisante chez 67,5 % (IC 95% : 57,4 ; 77,5) et chez 56,5 % (IC95% : 36,3 ; 76,8) des patients traités par upadacitinib 15 mg et 30 mg respectivement.

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la sécurité d'upadacitinib 15 mg une fois par jour ont été évaluées dans cinq études multicentriques de phase 3 randomisées, en double aveugle, chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère et répondant aux critères de classification ACR/EULAR 2010 (voir Tableau 4). Les patients âgés de 18 ans et plus pouvaient participer. La présence d'au moins 6 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées et une preuve d'inflammation systémique basée sur l'augmentation de la hsCRP étaient requises à l'inclusion. Quatre études comprenaient des périodes d'extension à long terme pouvant aller jusqu'à 5 ans et une étude (SELECT-COMPARE) comprenait une période d'extension à long terme pouvant aller jusqu'à 10 ans.

L'analyse primaire de chacune de ces études incluait tous les sujets randomisés ayant reçu au moins 1 dose d'upadacitinib ou de placebo, et l'imputation pour non-répondeur a été utilisée pour les critères qualitatifs.

Dans les études de phase 3, l'efficacité observée avec upadacitinib 15 mg par jour était généralement similaire à celle observée avec upadacitinib 30 mg par jour.

Tableau 4 Résumé des essais cliniques

Nom de l'étude	Population (n)	Groupes de traitement	Principales mesures de résultats
SELECT-EARLY	Naïve de MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monothérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère d'évaluation principal : rémission clinique (DAS28-CRP) à la semaine 24 • Faible activité de la maladie (DAS28-CRP) • ACR50 • Progression radiographique (mTSS) • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • SF36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-RI ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monothérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère d'évaluation principal : faible activité de la maladie (DAS28-CRP) à la semaine 14 • Rémission clinique (DAS28-CRP) • ACR20 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • SF36 PCS • Raideur matinale
SELECT-NEXT	csDMARD-RI ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>En association avec des csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère d'évaluation principal : faible activité de la maladie (DAS28-CRP) à la semaine 12 • Rémission clinique (DAS28-CRP) • ACR20 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • SF36 PCS • Faible activité de la maladie (CDAI) • Raideur matinale • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-RI ^d (1 629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg <p>En association au MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère d'évaluation principal : rémission clinique (DAS28-CRP) à la semaine 12 • Faible activité de la maladie (DAS28-CRP) • ACR20 • Faible activité de la maladie (DAS28-CRP) par rapport à l'adalimumab • Progression radiographique (mTSS) • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • SF36 PCS • Faible activité de la maladie (CDAI) • Raideur matinale • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-RI ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Critère d'évaluation principal : faible activité de la maladie (DAS28-CRP) à la semaine 12

		<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 30 mg Placebo <p>En association avec des csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> ACR20 Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) SF36 PCS
<p>Abréviations : ACR20 (ou 50) = amélioration selon l'American College of Rheumatology $\geq 20\%$ (ou $\geq 50\%$) ; bDMARDs=traitement de fond biologique, CRP = protéine C réactive, DAS28 = Mesure de l'activité de la maladie sur 28 articulations, mTSS = score total de Sharp modifié, csDMARDs = traitement de fond conventionnel synthétique, HAQ-DI = indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle, SF-36 PCS = Score des Composantes Physiques du questionnaire d'état de santé SF-36, CDAI = indice de l'activité clinique de la maladie, FACIT-F = Score d'évaluation fonctionnelle de la fatigue, RI = réponse inadéquate, MTX = méthotrexate, n= nombre randomisé</p> <p>^a Les patients étaient naïfs de MTX ou n'avaient pas reçu plus de 3 doses hebdomadaires de MTX</p> <p>^b Les patients avaient une réponse inadéquate au MTX</p> <p>^c Les patients ayant eu une réponse inadéquate aux csDMARDs ; les patients ayant déjà été exposés à au plus un bDMARDs étaient éligibles (jusqu'à 20 % du nombre total de patients) s'ils présentaient une exposition limitée (moins de 3 mois) ou s'ils devaient arrêter le traitement par bDMARDs à cause d'une intolérance.</p> <p>^d Les patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX ; les patients ayant déjà été exposés à au plus un bDMARDs (à l'exception de l'adalimumab) étaient éligibles (jusqu'à 20 % du nombre total de patients participant à l'étude) s'ils présentaient une exposition limitée (< 3 mois) ou s'ils devaient arrêter le traitement par bDMARDs à cause d'une intolérance.</p> <p>^e Les patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un bDMARDs</p>			

Réponse clinique

Rémission et faible activité de la maladie

Dans les études, une proportion significativement plus élevée de patients traités par upadacitinib 15 mg ont atteint une faible activité de la maladie (DAS28-CRP $\leq 3,2$) et une rémission clinique (DAS28-CRP < 2,6) par rapport au placebo, au MTX ou à l'adalimumab (Tableau 5). Par rapport à l'adalimumab, des taux significativement plus élevés de faible activité de la maladie ont été obtenus à la semaine 12 dans SELECT-COMPARE. Globalement, à la fois les taux de faible activité de la maladie et de rémission clinique étaient cohérents pour toutes les populations de patients, avec ou sans MTX. A 3 ans dans l'étude SELECT-COMPARE, 297 patients sur 651 (45,6 %) et 111 patients sur 327 (33,9 %) sont restés sous le traitement initial reçu lors de la randomisation, respectivement upadacitinib 15 mg ou adalimumab et dans l'étude SELECT-EARLY, 216 patients sur 317 (68,1 %) et 149 patients sur 315 (47,3 %) sont restés sous le traitement initial reçu lors de la randomisation, respectivement upadacitinib 15 mg ou MTX en monothérapie. La faible activité de la maladie et la rémission clinique ont été maintenues jusqu'à 3 ans chez les patients qui sont restés sous leur traitement initial.

Réponse ACR

Dans toutes les études, un nombre plus important de patients traités avec upadacitinib 15 mg ont obtenu des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 à 12 semaines par rapport au placebo, au MTX ou à l'adalimumab (Tableau 5). Le délai d'apparition de l'efficacité a été rapide pour toutes les mesures, avec des réponses plus importantes observées dès la première semaine pour l'ACR20. Des taux de réponse durable ont été observés (avec ou sans MTX), avec des réponses ACR20/50/70 maintenues jusqu'à 3 ans chez les patients qui sont restés sous leur traitement initial.

Le traitement avec upadacitinib 15 mg, seul ou en association avec des csDMARDs a permis d'améliorer chaque composant de l'ACR, notamment le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales par le patient et par le médecin, le HAQ-DI, l'évaluation de la douleur et la hsCRP.

Tableau 5 Réponse et rémission

Étude	SELECT EARLY Naïfs de MTX		SELECT MONO MTX-RI		SELECT NEXT csDMARD- RI		SELECT COMPARE MTX-RI			SELECT BEYOND bDMARD-RI	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semaine											
LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% de patients)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP <2,6 (% de patients)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% de patients)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% de patients)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% de patients)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤10 (% de patients)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		
<p>Abréviations : ACR20 (ou 50 ou 70) = amélioration selon l'American College of Rheumatology ≥ 20 % (ou ≥ 50 % ou ≥ 70 %) ; ADA = adalimumab ; CDAI = indice de l'activité clinique de la maladie ; CR = rémission clinique ; CRP = protéine C-réactive, DAS28 = mesure de l'activité de la maladie sur 28 articulations ; RI = Réponse Inadéquate ; LDA = faible activité de la maladie ; MTX = méthotrexate ; PBO = placebo ; UPA = upadacitinib</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT-EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e multiplicité contrôlée p ≤ 0,001 comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX</p> <p>^f multiplicité contrôlée p ≤ 0,01 comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX</p> <p>^g qualitatif p ≤ 0,001 comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX</p> <p>^h qualitatif p ≤ 0,001 comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab</p> <p>ⁱ qualitatif p ≤ 0,01 comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab</p> <p>^j qualitatif p < 0,05 comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab</p> <p>^k qualitatif p ≤ 0,01 comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX</p> <p>^l qualitatif p < 0,05 comparaison de l'upadacitinib par rapport au MTX</p> <p>Note : Les données à 48 semaines proviennent de l'analyse complète par groupe randomisé utilisant l'Imputation des Non Répondeurs</p>											

Réponse radiographique

L'inhibition de la progression des lésions articulaires structurales a été évaluée à l'aide du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, du score d'érosion et du score de pincement articulaire, aux semaines 24/26 et 48, dans SELECT-EARLY et SELECT-COMPARE.

Le traitement avec upadacitinib 15 mg a entraîné une inhibition significativement plus importante de la progression des lésions articulaires structurales par rapport au placebo en association avec le MTX dans SELECT-COMPARE et en monothérapie par rapport au MTX dans SELECT-EARLY (Tableau 6). Les analyses des scores d'érosion et de pincement articulaire étaient cohérentes avec l'ensemble des scores. La proportion de patients sans progression radiographique (modification de mTSS ≤ 0) était significativement plus élevée avec upadacitinib 15 mg dans les deux études. L'inhibition de la progression des lésions articulaires structurales s'est maintenue jusqu'à la semaine 96 dans les deux études chez les patients qui sont restés sous leur traitement initial par upadacitinib 15 mg (d'après les résultats disponibles sur 327 patients dans SELECT-COMPARE et sur 238 patients dans SELECT-EARLY).

Tableau 6 Changements radiographiques

Étude	SELECT EARLY Naïfs de MTX		SELECT COMPARE MTX-RI		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Score total de Sharp modifié, variation moyenne par rapport à l'inclusion					
Semaine 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Semaine 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Proportion de patients sans progression radiographique^d					
Semaine 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Semaine 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Abréviations : ADA = adalimumab ; RI = répondeur inadéquate ; MTX = méthotrexate ; PBO = placebo ; UPA= upadacitinib					
^a Toutes les données du placebo à la semaine 48 sont calculées par l'extrapolation linéaire					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Absence de progression définie par une variation du mTSS ≤ 0					
^e qualitatif $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX					
^f multiplicité contrôlée $p \leq 0,01$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX					
^g multiplicité contrôlée $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX					

Réponse fonctionnelle et résultats associés à l'état de santé

Le traitement par upadacitinib 15 mg, seul ou en association avec des csDMARDs, a entraîné une amélioration significativement plus importante de la capacité fonctionnelle par rapport à tous les comparateurs, telle que mesurée par le HAQ-DI (voir le Tableau 7). L'amélioration du HAQ-DI s'est

maintenue jusqu'à 3 ans chez les patients qui sont restés sous leur traitement initial par upadacitinib 15 mg, d'après les résultats disponibles des études SELECT-COMPARE et SELECT-EARLY.

Tableau 7 Variation moyenne du HAQ-DI^{a,b} par rapport à l'inclusion

Étude	SELECT EARLY Naïfs de MTX		SELECT MONO MTX-RI		SELECT NEXT csDMARD-RI		SELECT COMPARE MTX-RI			SELECT BEYOND BIO-RI	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Score à l'inclusion, moyenne	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Semaine 12 ^c /14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Semaine 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Abréviations : ADA = adalimumab ; HAQ-DI = indice d'invalidité selon le questionnaire d'évaluation de l'état de santé ; RI = répondeur inadéquate ; MTX = méthotrexate ; PBO = placebo ; UPA = upadacitinib

^a Les données présentées sont des moyennes

^b Indice d'invalidité selon le questionnaire d'évaluation de l'état de santé : 0 = le meilleur, 3 = le pire ; 20 questions ; 8 catégories : s'habiller et faire sa toilette, se lever, manger, marcher, l'hygiène, tendre les bras pour attraper, saisir et les activités.

^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g multiplicité contrôlée $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX

^h qualitatif $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX

ⁱ qualitatif $p \leq 0,01$ comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab

Dans les études SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, et SELECT-COMPARE, le traitement avec upadacitinib 15 mg a entraîné une amélioration significativement plus importante de la durée moyenne de la raideur matinale des articulations par rapport au placebo ou au MTX.

Dans les études cliniques, les patients traités avec l'upadacitinib ont signalé une amélioration significative de la qualité de vie rapportée par le patient, mesurée à l'aide du score des composantes physiques du questionnaire d'état de santé SF-36 (Short Form Health Survey-36) comparé au placebo et au MTX. De plus, les patients traités par l'upadacitinib ont rapporté des améliorations significatives de la fatigue, mesurée à l'aide du score d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), par rapport au placebo.

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la sécurité d'upadacitinib 15 mg une fois par jour ont été évaluées dans deux études multicentriques de phase 3 randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients âgés de 18 ans et plus souffrant de rhumatisme psoriasique actif modéré à sévère. Tous les patients présentaient un rhumatisme psoriasique actif depuis au moins 6 mois selon les critères de classification du rhumatisme psoriasique (CASPAR), au moins 3 articulations douloureuses et au moins 3 articulations gonflées, et un psoriasis en plaques actif ou des antécédents de psoriasis en plaques. Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la semaine 12.

L'étude SELECT-PsA 1 était une étude de 24 semaines chez 1 705 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un DMARD non biologique. À l'inclusion, 1 393 (82 %) patients recevaient au moins un DMARD non biologique en association ; 1 084 (64 %) patients recevaient

uniquement du MTX en association ; et 311 (18 %) patients étaient en monothérapie. Les patients recevaient de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg une fois par jour, de l'adalimumab ou un placebo. À partir de la semaine 24, tous les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu un traitement par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg une fois par jour, en aveugle. L'étude SELECT-PsA 1 comprenait une période d'extension à long terme allant jusqu'à 5 ans.

L'étude SELECT-PsA 2 était une étude de 24 semaines chez 642 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un DMARD biologique. À l'inclusion, 296 (46 %) patients recevaient au moins un DMARD non biologique en association ; 222 (35 %) patients recevaient uniquement du MTX en association ; et 345 (54 %) patients étaient en monothérapie. Les patients recevaient de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg une fois par jour ou un placebo. À partir de la semaine 24, tous les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu un traitement par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg une fois par jour, en aveugle. L'étude SELECT-PsA 2 comprenait une période d'extension à long terme allant jusqu'à 3 ans.

Réponse clinique

Dans les deux études, une proportion plus élevée, de manière statistiquement significative, de patients traités avec l'upadacitinib 15 mg a obtenu une réponse ACR20 à la semaine 12 par rapport au placebo (Tableau 8). Le délai d'apparition de l'efficacité a été rapide pour toutes les mesures, avec des réponses plus importantes observées dès la semaine 2 pour l'ACR20.

Les composantes individuelles de l'ACR ont été améliorées par le traitement avec l'upadacitinib 15 mg, notamment le nombre d'articulations sensibles/douloureuses et gonflées, les évaluations globales par le patient et par le médecin, le HAQ-DI, l'évaluation de la douleur et la hsCRP par rapport au placebo.

Dans l'étude SELECT-PsA 1, l'upadacitinib 15 mg a démontré une non-infériorité par rapport à l'adalimumab pour la proportion de patients répondeurs ACR20 à la semaine 12 ; cependant, la supériorité par rapport à l'adalimumab n'a pas pu être démontrée.

Dans les deux études, des réponses similaires ont été observées en monothérapie ou en association au méthotrexate pour le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires clés.

L'efficacité de l'upadacitinib 15 mg a été démontrée quel que soit le sous-groupe évalué, y compris en fonction de l'IMC initial, la valeur de la hsCRP à l'inclusion et le nombre de DMARD non biologiques antérieurs (≤ 1 ou > 1).

Tableau 8 Réponse clinique dans l'étude SELECT-PsA 1 et l'étude SELECT-PsA 2

Étude	SELECT-PsA 1 DMARD non biologique-RI			SELECT-PsA 2 bDMARD-RI	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % de patients (IC à 95 %)					
Semaine 12	36 (32 ; 41)	71 (66 ; 75) ^f	65 (61 ; 70)	24 (18 ; 30)	57 (50 ; 64)
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	35 (28 ; 41) ^{d,e}		-	33 (24 ; 42) ^{d,e}	
Semaine 24	45 (40 ; 50)	73 (69 ; 78)	67 (63 ; 72)	20 (15 ; 26)	59 (53 ; 66)
Semaine 56		74 (70 ; 79)	69 (64 ; 73)		60 (53 ; 66)
ACR50, % de patients (IC à 95 %)					
Semaine 12	13 (10 ; 17)	38 (33 ; 42)	38 (33 ; 42)	5 (2 ; 8)	32 (26 ; 38)
Semaine 24	19 (15 ; 23)	52 (48 ; 57)	44 (40 ; 49)	9 (6 ; 13)	38 (32 ; 45)
Semaine 56		60 (55 ; 64)	51 (47 ; 56)		41 (34 ; 47)

ACR70, % de patients (IC à 95 %)					
Semaine 12	2 (1 ; 4)	16 (12 ; 19)	14 (11 ; 17)	1 (0 ; 1)	9 (5 ; 12)
Semaine 24	5 (3 ; 7)	29 (24 ; 33)	23 (19 ; 27)	1 (0 ; 2)	19 (14 ; 25)
Semaine 56		41 (36 ; 45)	31 (27 ; 36)		24 (18 ; 30)
MDA, % de patients (IC à 95 %)					
Semaine 12	6 (4 ; 9)	25 (21 ; 29)	25 (21 ; 29)	4 (2 ; 7)	17 (12 ; 22)
Semaine 24	12 (9 ; 15)	37 (32 ; 41) ^e	33 (29 ; 38)	3 (1 ; 5)	25 (19 ; 31) ^e
Semaine 56		45 (40 ; 50)	40 (35 ; 44)		29 (23 ; 36)
Résolution des enthésites (LEI = 0), % de patients (IC à 95 %)^a					
Semaine 12	33 (27 ; 39)	47 (42 ; 53)	47 (41 ; 53)	20 (14 ; 27)	39 (31 ; 47)
Semaine 24	32 (27 ; 39)	54 (48 ; 60) ^e	47 (42 ; 53)	15 (9 ; 21)	43 (34 ; 51)
Semaine 56		59 (53 ; 65)	54 (48 ; 60)		43 (34 ; 51)
Résolution des dactylites (LDI = 0), % de patients (IC à 95 %)^b					
Semaine 12	42 (33 ; 51)	74 (66 ; 81)	72 (64 ; 80)	36 (24 ; 48)	64 (51 ; 76)
Semaine 24	40 (31 ; 48)	77 (69 ; 84)	74 (66 ; 82)	28 (17 ; 39)	58 (45 ; 71)
Semaine 56		75 (68 ; 82)	74 (66 ; 82)		51 (38 ; 64)
PASI75, % de patients (IC à 95 %)^c					
Semaine 16	21 (16 ; 27)	63 (56 ; 69) ^e	53 (46 ; 60)	16 (10 ; 22)	52 (44 ; 61) ^e
Semaine 24	27 (21 ; 33)	64 (58 ; 70)	59 (52 ; 65)	19 (12 ; 26)	54 (45 ; 62)
Semaine 56		65 (59 ; 72)	61 (55 ; 68)		52 (44 ; 61)
PASI90, % de patients (IC à 95 %)^c					
Semaine 16	12 (8 ; 17)	38 (32 ; 45)	39 (32 ; 45)	8 (4 ; 13)	35 (26 ; 43)
Semaine 24	17 (12 ; 22)	42 (35 ; 48)	45 (38 ; 52)	7 (3 ; 11)	36 (28 ; 44)
Semaine 56		49 (42 ; 56)	47 (40 ; 54)		41 (32 ; 49)

Abréviations : ACR20 (ou 50 ou 70) = amélioration selon l'American College of Rheumatology ≥ 20 % (ou ≥ 50 % ou ≥ 70 %) ; ADA = adalimumab ; bDMARD = traitement de fond biologique ; RI = réponse inadéquate ; MDA = activité minimale de la maladie ; PASI75 (ou 90) = ≥ 75 % (ou ≥ 90 %) d'amélioration du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ; PBO = placebo ; UPA = upadacitinib

Les patients ayant arrêté le traitement randomisé ou ayant des données manquantes lors des visites d'évaluation étaient considérés comme non-répondeurs pour les analyses. Pour la MDA, la résolution des enthésites et la résolution des dactylites aux semaines 24/56, les patients ayant reçu un traitement de secours à la semaine 16 étaient considérés comme non-répondeurs pour les analyses.

^a Chez les patients ayant des enthésites à l'inclusion (n = 241, 270 et 265, respectivement, pour l'étude SELECT-PsA 1 et n = 144 et 133, respectivement, pour l'étude SELECT-PsA 2)

^b Chez les patients ayant des dactylites à l'inclusion (n = 126, 136 et 127, respectivement, pour l'étude SELECT-PsA 1 et n = 64 et 55, respectivement, pour l'étude SELECT-PsA 2)

^c Chez les patients ayant une surface corporelle atteinte par le psoriasis ≥ 3 % à l'inclusion (n = 211, 214 et 211, respectivement, pour l'étude SELECT-PsA 1 et n = 131 et 130, respectivement, pour l'étude SELECT-PsA 2)

^d critère d'évaluation principal

^e multiplicité contrôlée $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo

^f multiplicité contrôlée $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab (test de non-infériorité)

Réponse radiographique

Dans l'étude SELECT-PsA 1, l'inhibition de la progression des lésions structurales a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation par rapport à l'inclusion du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, du score d'érosion et du score de pincement articulaire à la semaine 24.

Le traitement avec l'upadacitinib 15 mg a entraîné une inhibition plus importante, de manière statistiquement significative, de la progression des lésions articulaires structurales par rapport au placebo à

la semaine 24 (Tableau 9). Les scores d'érosion et de pincement articulaire étaient cohérents avec l'ensemble des scores. La proportion de patients sans progression radiographique (variation du mTSS $\leq 0,5$) était plus élevée avec l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo à la semaine 24.

Tableau 9 Changements radiographiques dans l'étude SELECT-PsA 1

Groupe de traitement	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Score total de Sharp modifié, variation moyenne par rapport à l'inclusion (IC à 95 %)			
Semaine 24	0,25 (0,13 ; 0,36)	-0,04 (-0,16 ; 0,07) ^c	0,01 (-0,11 ; 0,13)
Semaine 56 ^a	0,44 (0,29 ; 0,59)	-0,05 (-0,20 ; 0,09)	-0,06 (-0,20 ; 0,09)
Proportion de patients sans progression radiographique^b, % (IC à 95 %)			
Semaine 24	92 (89 ; 95)	96 (94 ; 98)	95 (93 ; 97)
Semaine 56 ^a	89 (86 ; 92)	97 (96 ; 99)	94 (92 ; 97)
Abréviations : ADA = adalimumab ; PBO = placebo ; UPA= upadacitinib			
^a Toutes les données du placebo à la semaine 56 sont calculées par l'extrapolation linéaire			
^b Absence de progression définie par une variation du mTSS $\leq 0,5$			
^c multiplicité contrôlée $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo			

Capacité fonctionnelle et résultats associés à l'état de santé

Dans l'étude SELECT-PsA 1, les patients traités avec l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration statistiquement significative par rapport à l'inclusion de la capacité fonctionnelle, telle que mesurée par le HAQ-DI à la semaine 12 (-0,42 [IC à 95 % : -0,47 ; -0,37]) par rapport au placebo (-0,14 [IC à 95 % : -0,18 ; -0,09]) ; l'amélioration chez les patients traités avec l'adalimumab était de -0,34 (IC à 95 % : -0,38 ; -0,29). Dans l'étude SELECT-PsA 2, les patients traités avec l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration statistiquement significative du HAQ-DI par rapport à l'inclusion à la semaine 12 (-0,30 [IC à 95 % : -0,37 ; -0,24]) comparativement au placebo (-0,10 [IC à 95 % : -0,16 ; -0,03]). L'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue jusqu'à la semaine 56 dans les deux études.

La qualité de vie liée à l'état de santé a été évaluée à l'aide du SF-36v2. Dans les deux études, les patients recevant de l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration plus importante, de manière statistiquement significative, par rapport à l'inclusion pour le score des composantes physiques à la semaine 12 comparativement au placebo. Les améliorations par rapport à l'inclusion se sont maintenues jusqu'à la semaine 56 dans les deux études.

Les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration statistiquement significative par rapport à l'inclusion de la fatigue, mesurée à l'aide du score FACIT-F, à la semaine 12 comparativement au placebo dans les deux études. Les améliorations par rapport à l'inclusion se sont maintenues jusqu'à la semaine 56 dans les deux études.

À l'inclusion, une atteinte axiale a été rapportée chez 31 % et 34 % des patients dans l'étude SELECT-PsA 1 et l'étude SELECT-PsA 2, respectivement. Les patients ayant une atteinte axiale traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration par rapport à l'inclusion du score BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) comparativement au placebo à la semaine 24. Les améliorations par rapport à l'inclusion se sont maintenues jusqu'à la semaine 56 dans les deux études.

Spondyloarthrite axiale

Spondyloarthrite axiale non radiographique

L'efficacité et la tolérance d'upadacitinib 15 mg une fois par jour ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, chez des patients âgés de 18 ans

et plus atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active. L'étude SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) était une étude contrôlée *versus* placebo de 52 semaines menée chez 314 patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant eu une réponse inadéquate à au moins deux AINS, ou une intolérance ou une contre-indication aux AINS. Les patients devaient avoir des signes objectifs d'inflammation indiqués par un taux de protéine C réactive (CRP) élevé (défini comme > à la limite supérieure de la normale), et/ou une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mais sans signe visible à la radiographie de lésion structurale au niveau des articulations sacro-iliaques. Les patients présentaient une maladie active, définie par un score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 et un score du *Patient's Assessment of Total Back Pain* ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 0 à 10 lors des visites de sélection et d'inclusion. À l'inclusion, les patients présentaient des symptômes de spondyloarthrite axiale non radiographique depuis 9,1 ans en moyenne et 29,1 % des patients recevaient un csDMARD en association. 32,9 % des patients avaient eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un bDMARD. Les patients ont reçu l'upadacitinib 15 mg une fois par jour ou un placebo. À la semaine 52, tous les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu un traitement par l'upadacitinib 15 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS40 (*Assessment of SpondyloArthritis international Society 40*) à la semaine 14. L'étude comprenait une période d'extension à long terme allant jusqu'à 2 ans. A ce jour, seules les données d'efficacité jusqu'à la semaine 14 sont disponibles et présentées.

Réponse clinique

Dans l'étude SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont obtenu une réponse ASAS40 à la semaine 14 par rapport au groupe placebo (Tableau 10).

Une différence numérique entre les groupes de traitement a été observée à chaque évaluation, de la semaine 2 à la semaine 14.

Le traitement par l'upadacitinib 15 mg a permis une amélioration des composants individuels de l'ASAS (évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, évaluation de la douleur rachidienne globale, inflammation et capacité fonctionnelle) et des autres mesures de l'activité de la maladie, y compris la hsCRP, à la semaine 14 par rapport au placebo.

L'efficacité de l'upadacitinib 15 mg a été démontrée quel que soit le sous-groupe évalué, y compris le genre, l'IMC initial, la durée des symptômes de la spondyloarthrite axiale non radiographique, la valeur de la hsCRP à l'inclusion, la sacro-iliite à l'IRM et l'utilisation antérieure de bDMARDs.

Tableau 10. Réponse clinique dans l'étude SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Groupe de traitement	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % de patients (IC à 95 %) ^a		
Semaine 14	22,5 (16,0 ; 29,1)	44,9 (37,1 ; 52,7)
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	22,2 (12,1 ; 32,3) ^b	
ASAS20, % de patients (IC à 95 %) ^a		
Semaine 14	43,8 (36,0 ; 51,5)	66,7 (59,3 ; 74,1) ^b
ASAS Rémission Partielle, % de patients (IC à 95 %)		
Semaine 14	7,6 (3,5 ; 11,8)	18,6 (12,5 ; 24,7) ^c
BASDAI 50, % de patients (IC à 95 %)		
Semaine 14	22,1 (15,5 ; 28,6)	42,3 (34,6 ; 50,1) ^b
Variation par rapport à l'inclusion de l'ASDAS-CRP (IC à 95 %)		
Semaine 14	-0,71 (-0,85 ; -0,56)	-1,36 (-1,50 ; -1,21) ^b
ASDAS maladie inactive, % de patients (IC à 95 %)		

Semaine 14	5,2 (1,7 ; 8,7)	14,1 (8,6 ; 19,6) ^c
ASDAS faible activité de la maladie, % de patients (IC à 95 %)		
Semaine 14	18,3 (12,2 ; 24,4)	42,3 (34,6 ; 50,1) ^b
<p>Abréviations : ASAS20 (ou ASAS40) = amélioration du score d'évaluation de la spondyloarthrite ≥ 20 % (ou ≥ 40 %) ; ASDAS-CRP = score d'activité de la spondyloarthrite ankylosante-protéine C réactive ; BASDAI = index d'activité de la spondyloarthrite ankylosante ; PBO = placebo ; UPA= upadacitinib</p> <p>^a Une réponse ASAS20 (ASAS40) est définie comme une amélioration ≥ 20 % (≥ 40 %) et une amélioration absolue par rapport à l'inclusion de ≥ 1 (≥ 2) unité(s) (valeurs allant de 0 à 10) dans ≥ 3 domaines parmi 4 (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne globale, capacité fonctionnelle, et inflammation), et aucune aggravation dans le domaine potentiellement restant (définie par une aggravation ≥ 20 % et ≥ 1 unité pour l'ASAS20 ou définie par une aggravation > 0 unité pour l'ASAS40).</p> <p>^b multiplicité contrôlée $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo</p> <p>^c multiplicité contrôlée $p \leq 0,01$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo</p> <p>Pour les critères d'évaluation binaires, l'imputation des non-répondeurs en association avec une imputation multiple a été utilisée pour les analyses. Pour les critères d'évaluation continus, la variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées a été utilisée pour les analyses.</p>		

Capacité fonctionnelle et résultats liés à l'état de santé

À la semaine 14, les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration significative de la capacité fonctionnelle, évaluée par le BASFI, par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo.

À la semaine 14, les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration significative de la douleur rachidienne globale et de la douleur rachidienne nocturne, comparativement au placebo.

À la semaine 14, les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé et de l'état de santé général évalués respectivement par les scores ASQoL et ASAS Health Index, comparativement au placebo.

Mesure objective de l'inflammation

Les signes d'inflammation ont été évalués par IRM et exprimés par la variation par rapport à l'inclusion du score SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pour les articulations sacro-iliaques. À la semaine 14, une amélioration significative des signes d'inflammation au niveau des articulations sacro-iliaques a été observée chez les patients traités par l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo.

Spondyloarthrite ankylosante (SA, spondyloarthrite axiale radiographique)

L'efficacité et la sécurité d'upadacitinib 15 mg une fois par jour ont été évaluées dans deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients âgés de 18 ans et plus atteints de spondyloarthrite ankylosante active définie par un score BASDAI ≥ 4 et un score du *Patient's Assessment of Total Back Pain* ≥ 4 . Les deux études comprenaient une période d'extension à long terme allant jusqu'à 2 ans.

SELECT-AXIS 1 était une étude contrôlée *versus* placebo de 14 semaines chez 187 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant une réponse inadéquate à au moins deux AINS, une intolérance ou une contre-indication aux AINS, et n'ayant pas eu de traitement antérieur par DMARD biologique. À l'inclusion, les patients avaient des symptômes de spondylarthrite ankylosante depuis 14,4 ans en moyenne et environ 16 % des patients recevaient un csDMARD en association. Les patients ont reçu l'upadacitinib 15 mg une fois par jour ou un placebo. À partir de la semaine 14, tous les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu un traitement par l'upadacitinib 15 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS40 (*Assessment of SpondyloArthritis international Society 40*) à la semaine 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) était une étude contrôlée *versus* placebo de 14 semaines chez 420 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant déjà été traités par bDMARDs (77,4 % avaient eu un manque d'efficacité d'un inhibiteur du TNF ou d'un inhibiteur de l'interleukine-17 (IL-17i) ; 30,2 % avaient eu une intolérance ; 12,9 % avaient été traités par deux bDMARDs, mais n'avaient pas eu de manque d'efficacité aux deux bDMARDs). À l'inclusion, les patients présentaient des symptômes de spondylarthrite ankylosante depuis 12,8 ans en moyenne et environ 31 % recevaient un csDMARD en association. Les patients ont reçu l'upadacitinib 15 mg une fois par jour ou un placebo. À partir de la semaine 14, tous les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu un traitement par l'upadacitinib 15 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS40 (*Assessment of SpondyloArthritis international Society 40*) à la semaine 14.

Réponse clinique

Dans les deux études, une proportion significativement plus élevée de patients traités avec l'upadacitinib 15 mg ont obtenu une réponse ASAS40 à la semaine 14 par rapport au groupe placebo (Tableau 11). Une différence numérique entre les groupes de traitement a été observée à partir de la semaine 2 dans l'étude SELECT-AXIS 1 et de la semaine 4 dans l'étude SELECT-AXIS 2 (AS) pour l'ASAS40.

Le traitement par l'upadacitinib 15 mg a permis des améliorations des composants individuels de l'ASAS (évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, évaluation de la douleur rachidienne globale, inflammation et capacité fonctionnelle) et des autres mesures de l'activité de la maladie, y compris la hsCRP, à la semaine 14 par rapport au placebo.

L'efficacité de l'upadacitinib 15 mg a été démontrée quel que soit le sous-groupe évalué, y compris le genre, l'IMC initial, la durée des symptômes de la spondylarthrite ankylosante, la valeur de la hsCRP à l'inclusion et l'utilisation antérieure de bDMARDs.

Tableau 11 Réponse clinique

Étude	SELECT-AXIS 1 Naïfs de bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-RI	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Groupe de traitement				
N	94	93	209	211
ASAS40, % de patients (IC à 95 %) ^{a,b}				
Semaine 14	25,5 (16,7 ; 34,3)	51,6 (41,5 ; 61,8)	18,2 (13,0 ; 23,4)	44,5 (37,8 ; 51,3)
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	26,1 (12,6 ; 39,5) ^c		26,4 (17,9 ; 34,9) ^c	
ASAS20, % de patients (IC à 95 %) ^a				
Semaine 14	40,4 (30,5 ; 50,3)	64,5 (54,8 ; 74,2) ^c	38,3 (31,7 ; 44,9)	65,4 (59,0 ; 71,8) ^c
ASAS Rémission Partielle, % de patients (IC à 95 %)				
Semaine 14	1,1 (0,0 ; 3,1)	19,4 (11,3 ; 27,4) ^c	4,3 (1,6 ; 7,1)	17,5 (12,4 ; 22,7) ^c

BASDAI 50, % de patients (IC à 95 %)				
Semaine 14	23,4 (14,8 ; 32,0)	45,2 (35,0 ; 55,3) ^d	16,7 (11,7 ; 21,8)	43,1 (36,4 ; 49,8) ^c
Variation par rapport à l'inclusion de l'ASDAS-CRP (IC à 95 %)				
Semaine 14	-0,54 (-0,71 ; -0,37)	-1,45 (-1,62 ; -1,28) ^c	-0,49 (-0,62 ; -0,37)	-1,52 (-1,64 ; -1,39) ^c
ASDAS maladie inactive, % de patients (IC à 95 %)				
Semaine 14	0	16,1 (8,7 ; 23,6) ^e	1,9 (0,1 ; 3,8)	12,8 (8,3 ; 17,3) ^c
ASDAS faible activité de la maladie, % de patients (IC à 95 %)				
Semaine 14	10,6 (4,4 ; 16,9)	49,5 (39,3 ; 59,6) ^f	10,1 (6,0 ; 14,2)	44,1 (37,4 ; 50,8) ^c
ASDAS amélioration majeure, % de patients (IC à 95 %)				
Semaine 14	5,3 (0,8 ; 9,9)	32,3 (22,8 ; 41,8) ^e	4,8 (1,9 ; 7,7)	30,3 (24,1 ; 36,5) ^c
<p>^a Une réponse ASAS20 (ASAS40) est définie comme une amélioration $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) et une amélioration absolue par rapport à l'inclusion de ≥ 1 (≥ 2) unité(s) (valeurs allant de 0 à 10) dans ≥ 3 domaines parmi 4 (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne globale, capacité fonctionnelle, et inflammation), et aucune aggravation dans le domaine potentiellement restant (définie par une aggravation $\geq 20\%$ et ≥ 1 unité pour l'ASAS20 ou définie par une aggravation > 0 unité pour l'ASAS40).</p> <p>^b critère d'évaluation principal</p> <p>^c multiplicité contrôlée $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo</p> <p>^d multiplicité contrôlée $p \leq 0,01$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo</p> <p>^e multiplicité non contrôlée de la comparaison</p> <p>^f analyse post-hoc pour l'étude SELECT-AXIS 1, multiplicité non contrôlée</p> <p>Pour les critères d'évaluation binaires, l'imputation des non-répondeurs (SELECT-AXIS 1) et l'imputation des non-répondeurs associée à une imputation multiple (SELECT-AXIS 2 [AS]) ont été utilisées pour les analyses à la semaine 14. Pour les critères d'évaluation continus, la variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées a été utilisée pour les analyses à la semaine 14.</p>				

Dans l'étude SELECT-AXIS 1, l'efficacité, évaluée par les critères présentés dans le Tableau 11, s'est maintenue jusqu'à 2 ans.

Capacité fonctionnelle et résultats liés à l'état de santé

Dans les deux études, les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté, à la semaine 14, une amélioration significative de la capacité fonctionnelle, évaluée par la variation du BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo. Dans l'étude SELECT-AXIS 1, l'amélioration du BASFI s'est maintenue jusqu'à 2 ans.

Dans l'étude SELECT-AXIS 2 (AS), les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté, à la semaine 14, une amélioration significative de la douleur rachidienne globale et de la douleur rachidienne nocturne, comparativement au placebo.

Dans l'étude SELECT-AXIS 2 (AS), les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté, à la semaine 14, une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé et de l'état de santé général évalués respectivement par les scores ASQoL et ASAS Health Index, comparativement au placebo.

Enthésites

A la semaine 14 dans l'étude SELECT-AXIS 2 (AS), les patients ayant des enthésites à l'inclusion ($n = 310$) traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté une amélioration significative par rapport à l'inclusion des enthésites mesurée par la variation du score MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis*), comparativement au placebo.

Mobilité rachidienne

Dans l'étude SELECT-AXIS 2 (AS), les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ont présenté, à la semaine 14 une amélioration significative de la mobilité rachidienne mesurée par la variation du BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) par rapport à l'inclusion, comparativement au placebo.

Mesure objective de l'inflammation

Les signes d'inflammation ont été évalués par IRM et exprimés par la variation par rapport à l'inclusion du score SPARCC pour le rachis. Dans les deux études, à la semaine 14, une amélioration significative des signes d'inflammation au niveau du rachis a été observée chez les patients traités par l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo. Dans l'étude SELECT-AXIS 1, l'amélioration de l'inflammation évaluée par IRM s'est maintenue jusqu'à 2 ans.

Dermatite atopique

L'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg une fois par jour ont été évaluées dans trois études de phase 3 multicentriques randomisées, menées en double aveugle (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 et AD UP) chez un total de 2 584 patients (âgés de 12 ans et plus). L'upadacitinib a été évalué chez 344 patients adolescents et 2 240 patients adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère insuffisamment contrôlée par un ou plusieurs médicaments topiques. À l'inclusion, les patients devaient présenter l'ensemble des caractéristiques suivantes : un score vIGA-AD (validated Investigator's Global Assessment, score validé d'évaluation globale par l'investigateur) ≥ 3 dans l'évaluation globale de la DA (érythème, induration/papulation et suintement/formation de croûtes) sur une échelle de sévérité croissante de 0 à 4, un score EASI (Eczema Area and Severity Index, indice de surface et de sévérité de l'eczéma) ≥ 16 (score composite évaluant l'étendue et la sévérité de l'érythème, de l'œdème/papulation, des excoriations et de la lichénification en 4 endroits différents du corps), une surface corporelle atteinte minimale (BSA) ≥ 10 %, et un score hebdomadaire moyen ≥ 4 sur l'échelle numérique d'évaluation du prurit maximal (Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)).

Dans les trois études, les patients ont reçu des doses d'upadacitinib de 15 mg ou 30 mg une fois par jour, ou l'équivalent placebo pendant 16 semaines. Dans l'étude AD UP, les patients ont aussi reçu un traitement concomitant par dermocorticoïdes topiques (DCT). Après la fin de la phase en double aveugle, les patients initialement randomisés pour recevoir l'upadacitinib ont continué à recevoir la même dose jusqu'à la semaine 260. Les patients du groupe placebo ont été randomisés une nouvelle fois selon un ratio 1:1 pour recevoir de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg jusqu'à la semaine 260.

Caractéristiques à l'inclusion

Dans les études en monothérapie (MEASURE UP 1 et 2), 50,0 % des patients avaient un score vIGA-AD de 3 (modéré) et 50,0 % un score vIGA-AD de 4 (sévére) à l'inclusion. À l'inclusion, le score EASI moyen était de 29,3 et le score moyen hebdomadaire sur l'échelle NRS de prurit maximal était de 7,3. Dans l'étude avec traitement DCT concomitant (AD UP), 47,1 % des patients avaient un score vIGA-AD de 3 (modéré) et 52,9 % un score de 4 (sévére) à l'inclusion. À l'inclusion, le score EASI moyen était de 29,7 et le score moyen hebdomadaire sur l'échelle NRS de prurit maximal était de 7,2.

Réponse clinique

Études en monothérapie (MEASURE UP 1 ET MEASURE UP 2) et DCT concomitant (AD UP)

Un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par upadacitinib 15 mg ou 30 mg a obtenu à la semaine 16 un score vIGA-AD de 0 ou 1, un score EASI 75 ou une amélioration ≥ 4 points sur l'échelle NRS de prurit maximal en comparaison avec le placebo. Des améliorations rapides de l'état de la peau et des démangeaisons ont également été obtenues (voir Tableau 12).

La Figure 1 montre le pourcentage de patients ayant atteint une réponse EASI 75 et la variation moyenne en pourcentage depuis l'inclusion du score NRS de prurit maximal jusqu'à la semaine 16 pour respectivement, MEASURE UP 1 et 2.

Tableau 12 Résultats d'efficacité de l'upadacitinib

Étude	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + DCT	UPA 15 mg + DCT	UPA 30 mg + DCT
Nombre de sujets randomisés	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Critères d'évaluation à la semaine 16, % de répondeurs (IC à 95 %)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (co-critère d'évaluation principal)	8 (5,12)	48 ^d (42,54)	62 ^d (56,68)	5 (2,7)	39 ^d (33,45)	52 ^d (46,58)	11 (7,14)	40 ^d (34,45)	59 ^d (53,64)
EASI 75 ^a (co-critère d'évaluation principal)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^e (8,16)	23 ^d (18,27)
Score NRS de prurit maximal ^c (amélioration ≥ 4 points)	12 (8,16)	52 ^d (46,58)	60 ^d (54,66)	9 (6,13)	42 ^d (36,48)	60 ^d (54,65)	15 (11,19)	52 ^d (46,58)	64 ^d (58,69)
Critères d'évaluation précoces, % de répondeurs (IC à 95 %)									
EASI 75 ^a (semaine 2)	4 (1,6)	38 ^d (32,44)	47 ^d (42,53)	4 (1,6)	33 ^d (27,39)	44 ^d (38,50)	7 (4,10)	31 ^d (26,36)	44 ^d (38,50)
Score NRS de prurit maximal (amélioration ≥ 4 points à la semaine 1) ^{c,f}	0 (0,1)	15 ^d (11,19)	20 ^d (15,24)	1 (0,2)	7 ^d (4,11)	16 ^d (11,20)	3 (1,5)	12 ^d (8,16)	19 ^d (15,24)

Abréviations : UPA= upadacitinib (RINVOQ) ; PBO = placebo

Les patients ayant reçu un traitement médicamenteux de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs. Le nombre et le pourcentage de sujets imputés comme non-répondeurs pour les critères EASI 75 et vIGA-AD 0/1 à la semaine 16 suite à l'utilisation de traitement de secours ont été respectivement pour les groupes placebo, upadacitinib 15 mg et upadacitinib 30 mg : 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) dans l'étude MEASURE UP 1 ; 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) dans MEASURE UP 2, et 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) dans l'étude AD UP.

^a Sur la base du nombre de sujets randomisés.

^b Un répondeur a été défini comme un patient ayant un score vIGA-AD de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur une échelle ordinale de 0 à 4.

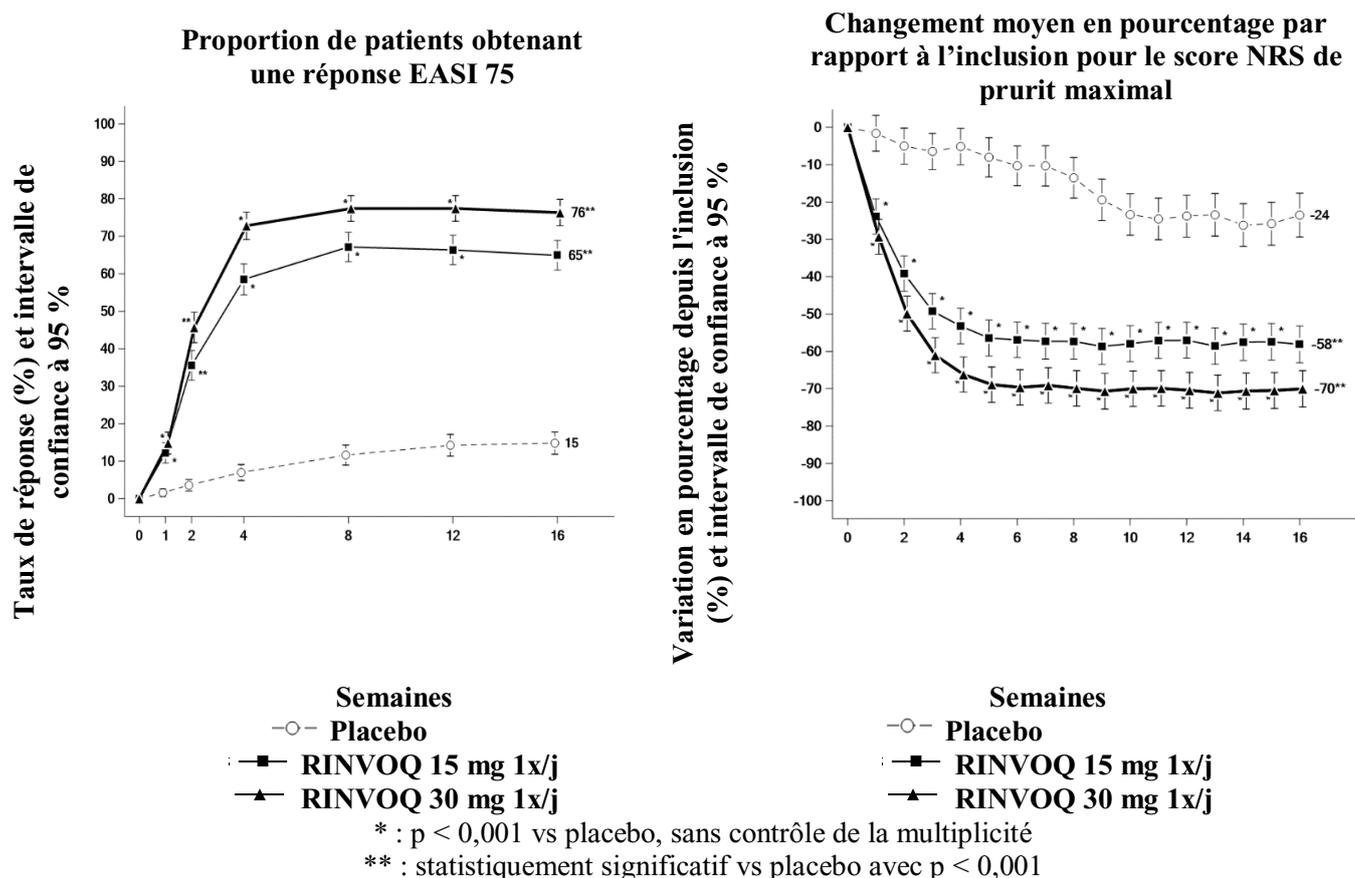
^c Résultats présentés dans un sous-groupe de patients éligibles pour l'évaluation (patients ayant un score ≥ 4 sur l'échelle NRS de prurit maximal à l'inclusion).

^d Statistiquement significatif par comparaison avec le placebo, avec $p < 0,001$.

^e $p < 0,001$ par comparaison avec le placebo, sans contrôle de la multiplicité.

^f Des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées dès le premier jour après l'instauration du traitement par l'upadacitinib 30 mg et dès le deuxième jour après l'instauration du traitement par l'upadacitinib 15 mg dans les études MEASURE UP 1 et 2.

Figure 1 Pourcentage de patients obtenant une réponse EASI 75 et pourcentage moyen de changement par rapport à l'inclusion pour le score NRS de prurit maximal dans MEASURE UP 1 et MEASURE UP 2



Les effets du traitement dans les sous-groupes (poids, âge, sexe, origine ethnique et traitement systémique antérieur par immunosuppresseurs) concordaient avec les résultats de l'ensemble de la population de l'étude.

Les résultats observés à la semaine 16 ont persisté jusqu'à la semaine 52 chez les patients traités par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg.

Tableau 13 Résultats rapportés par les patients avec upadacitinib à la semaine 16

Étude	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Groupe de traitement						
Nombre de sujets randomisés	281	281	285	278	276	282
% de répondeurs (IC à 95 %)						
ADerm-SS Skin Pain (douleur cutanée) (amélioration ≥ 4 points) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)
ADerm-IS Sleep (sommeil) (amélioration ≥ 12 points) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^e (48,62)	66 ^e (60,72)	12 (8,17)	50 ^e (44,57)	62 ^e (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30 ^e (25,36)	41 ^e (35,47)	5 (2,7)	24 ^e (19,29)	38 ^e (32,44)
Score HADS anxiété < 8 et score HADS dépression < 8 ^d	14 (8,20)	46 ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (48,64)
<p>Abréviations : UPA= upadacitinib (RINVOQ) ; PBO = placebo ; DLQI = Dermatology Life Quality Index (indice de qualité de vie en dermatologie) ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale (échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier)</p> <p>Les patients ayant reçu un traitement médicamenteux de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.</p> <p>Les valeurs seuils indiquées correspondent à la différence minimale cliniquement importante (DMCI) et ont été utilisées pour déterminer la réponse.</p> <p>^a Résultats présentés dans un sous-groupe de patients éligibles pour l'évaluation (patients avec un score d'évaluation > DMCI à l'inclusion)</p> <p>^b L'ADerm-IS Sleep (sommeil) évalue les difficultés d'endormissement, l'impact sur le sommeil et les réveils nocturnes dus à la DA.</p> <p>^c Résultats présentés dans un sous-groupe de patients éligibles pour l'évaluation (patients ayant un score DLQI > 1 à l'inclusion).</p> <p>^d Résultats présentés dans un sous-groupe de patients éligibles pour l'évaluation (patients ayant un score HADS anxiété ≥ 8 ou un score HADS dépression ≥ 8 à l'inclusion).</p> <p>^e Statistiquement significatif par rapport au placebo avec p < 0,001.</p>						

Rectocolite hémorragique

L'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib ont été évaluées dans trois études cliniques de phase 3 multicentriques, en double aveugle, contrôlées par placebo : deux études d'induction, l'étude UC-1 (U-ACHIEVE Induction) et l'étude UC-2 (U-ACCOMPLISH), et une étude d'entretien UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

L'évaluation de l'activité de la maladie était basée sur le score Mayo adapté (aMS, score Mayo excluant l'évaluation globale du médecin), sur une échelle de 0 à 9 et composé de trois sous-scores allant de 0 (normale) à 3 (la plus sévère) : le sous-score de fréquence des selles (SFS), le sous-score de rectorragie (RBS : rectal bleeding subscore) et un sous-score endoscopique (ES) faisant l'objet d'une relecture centralisée.

Études d'induction (UC-1 et UC-2)

Dans les études UC-1 et UC-2, 988 patients (473 et 515 patients, respectivement) ont été randomisés pour recevoir l'upadacitinib 45 mg une fois par jour ou un placebo pendant 8 semaines, avec une répartition de

patients 2:1, et ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité. Tous les patients recrutés étaient atteints d'une rectocolite hémorragique active modérée à sévère, définie par un score aMS de 5 à 9, avec un sous-score ES de 2 ou 3, et avaient présenté un échec au traitement antérieur incluant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel et/ou biologique. L'échec à au moins un traitement biologique antérieur (échec d'un traitement biologique antérieur) a été observé chez 52 % (246/473) et 51 % (262/515) des patients, respectivement. L'échec d'un traitement conventionnel antérieur sans échec d'un traitement biologique (sans échec d'un traitement biologique antérieur) a été observé chez 48 % (227/473) et 49 % (253/515) des patients, respectivement.

À l'inclusion dans les études UC-1 et UC-2, 39 % et 37 % des patients ont reçu des corticoïdes, 1,1 % et 0,6 % ont reçu du méthotrexate et 68 % et 69 % ont reçu des aminosalicylés. L'utilisation concomitante de thiopurine n'était pas autorisée pendant les études. L'activité de la maladie était modérée (aMS ≥ 5 ; ≤ 7) chez 61 % et 60 % des patients et sévère (aMS > 7) chez 39 % et 40 % des patients.

Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique évaluée par le score aMS à la semaine 8. Le tableau 14 indique le critère d'évaluation principal et les principaux critères secondaires comprenant la réponse clinique, la cicatrisation de la muqueuse, la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse et la cicatrisation profonde de la muqueuse.

Tableau 14 Proportion de patients répondant au critère principal et aux principaux critères secondaires d'efficacité à la semaine 8 dans les études d'induction UC-1 et UC-2

Critère d'évaluation	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Rémission clinique^a	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8 ; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2 ; 34,7)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
Réponse clinique^b	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4 ; 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7 ; 57,1)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
Cicatrisation de la muqueuse^c	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6 ; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6 ; 41,6)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %

Cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse^d	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5 ; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1 ; 36,2)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %
Cicatrisation profonde de la muqueuse^e	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7 ; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2 ; 15,3)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Abréviations : PBO = placebo ; UPA = upadacitinib ; aMS = score Mayo adapté, basé sur le système de notation Mayo (excluant l'évaluation globale du médecin), sur une échelle de 0 à 9 et composé de trois sous-scores allant de 0 (normale) à 3 (la plus sévère) : le sous-score de fréquence des selles (SFS), le sous-score de rectorragie (RBS : rectal bleeding subscore) et un sous-score endoscopique (ES) faisant l'objet d'une relecture centralisée.

⁺Le nombre de patients en « échec d'un traitement biologique antérieur » dans les études UC-1 et UC-2 est de 78 et 89 dans le groupe placebo, et de 168 et 173 dans le groupe upadacitinib 45 mg, respectivement ; le nombre de patients « sans échec d'un traitement biologique antérieur » dans les études UC-1 et UC-2 est de 76 et 85 dans le groupe placebo, et de 151 et 168 dans le groupe upadacitinib 45 mg, respectivement.

* $p < 0,001$, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %)

^aSelon le score aMS : sous-score SFS ≤ 1 et non supérieur au score à l'inclusion, sous-score RBS = 0, sous-score ES ≤ 1 sans friabilité

^bSelon le score aMS : diminution ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport à l'inclusion et diminution du sous-score RBS ≥ 1 par rapport à l'inclusion ou sous-score RBS absolu ≤ 1 .

^cSous-score ES ≤ 1 sans friabilité

^dSous-score ES ≤ 1 sans friabilité et score Geboes $\leq 3,1$ (indiquant une infiltration neutrophile dans < 5 % des cryptes, l'absence de destruction des cryptes, d'érosion, d'ulcérations ou de granulation tissulaire.)

^eSous-score ES = 0, score Geboes < 2 (indiquant l'absence de neutrophiles dans les cryptes ou la lamina propria et l'absence d'augmentation des éosinophiles, de destruction des cryptes, d'érosion, d'ulcérations ou de granulation tissulaire)

Activité et symptômes de la maladie

Le score Mayo partiel adapté (paMS) se compose des sous-scores SFS et RBS. La réponse symptomatique, évaluée par le score paMS, est définie comme une diminution ≥ 1 point et ≥ 30 % par rapport à l'inclusion et une diminution du sous-score RBS ≥ 1 ou par un sous-score RBS absolu ≤ 1 . Une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo, évaluée par le score paMS, a été observée dès la semaine 2 (UC-1 : 60,1 % contre 27,3 % et UC-2 : 63,3 % contre 25,9 %).

Prolongation de l'induction

Au total, 125 patients des études UC-1 et UC-2 qui n'ont pas obtenu de réponse clinique après 8 semaines de traitement par l'upadacitinib 45 mg une fois par jour sont entrés dans une période d'induction prolongée en ouvert de 8 semaines. Après le traitement par l'upadacitinib 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total), 48,3 % des patients avaient obtenu une réponse clinique, selon le score aMS. Parmi les patients ayant répondu au traitement de 16 semaines par

l'upadacitinib 45 mg une fois par jour, 35,7 % et 66,7 % d'entre eux ont maintenu une réponse clinique, évaluée par le score aMS, et 19,0 % et 33,3 % sont parvenus à une rémission clinique, évaluée par le score aMS à la semaine 52, avec un traitement d'entretien par l'upadacitinib 15 mg et 30 mg une fois par jour, respectivement.

Étude d'entretien (UC-3)

Une analyse de l'efficacité a été conduite dans l'étude UC-3 chez 451 patients ayant obtenu une réponse clinique évaluée par le score aMS, avec un traitement d'induction par l'upadacitinib 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'upadacitinib à la dose de 15 mg, de 30 mg ou un placebo une fois par jour jusqu'à 52 semaines.

Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique évaluée par le score aMS à la semaine 52. Le tableau 15 indique les principaux critères secondaires comprenant le maintien de la rémission clinique, la rémission clinique sans corticoïdes, la cicatrisation de la muqueuse, la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse et la cicatrisation profonde de la muqueuse.

Tableau 15 Proportion de patients répondant au critère principal et aux principaux critères secondaires d'efficacité à la semaine 52 dans l'étude d'entretien UC-3

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Différence entre les traitements 15 mg vs PBO (IC à 95 %)	Différence entre les traitements 30 mg vs PBO (IC à 95 %)
Rémission clinique^a	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7 ; 39,8)	39,0 %* (29,7 ; 48,2)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
Maintien de la rémission clinique^b	N = 54 22,2 %	N = 47 59,2 %	N = 58 69,7 %	37,4 %* (20,3 ; 54,6)	47,0 %* (30,7 ; 63,3)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur	N = 22 13,6 %	N = 17 76,5 %	N = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
Rémission clinique sans corticoïdes^c	N = 54 22,2 %	N = 47 57,1 %	N = 58 68,0 %	35,4 %* (18,2 ; 52,7)	45,1 %* (28,7 ; 61,6)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur	N = 22 13,6 %	N = 17 70,6 %	N = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
Cicatrisation de la muqueuse^d	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1 ; 43,7)	46,3 %* (36,7 ; 55,8)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur ⁺	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %

Cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse^e	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8 ; 32,8)	37,3 %* (27,8 ; 46,8)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur [†]	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur [†]	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %
Cicatrisation profonde de la muqueuse^f	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0 ; 20,0)	13,6 %* (6,6 ; 20,6)
Avec échec d'un traitement biologique antérieur [†]	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Sans échec d'un traitement biologique antérieur [†]	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

Abréviations : PBO = placebo ; UPA = upadacitinib ; aMS = score Mayo adapté, basé sur le système de notation Mayo (excluant l'évaluation globale du médecin), sur une échelle de 0 à 9 et composé de trois sous-scores allant de 0 (normale) à 3 (la plus sévère) : le sous-score de fréquence des selles (SFS), le sous-score de rectorragie (RBS : rectal bleeding subscore) et un sous-score endoscopique (ES) faisant l'objet d'une relecture centralisée.

[†]Le nombre de patients ayant présenté un « échec d'un traitement biologique antérieur » est de 81, 71 et 73, respectivement dans les groupes placebo, upadacitinib 15 mg et upadacitinib 30 mg. Le nombre de patients « sans échec d'un traitement biologique antérieur » est de 68, 77 et 81, respectivement dans les groupes placebo, upadacitinib 15 mg et upadacitinib 30 mg.

* p < 0,001, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %)

^a Selon le score aMS : sous-score SFS ≤ 1 et non supérieur au score d'inclusion, sous-score RBS = 0, sous-score ES ≤ 1 sans friabilité

^b Rémission clinique évaluée par le score aMS à la semaine 52 parmi les patients ayant atteint une rémission clinique à la fin du traitement d'induction.

^c Rémission clinique évaluée par le score aMS à la semaine 52 et sans corticothérapie pendant au moins 90 jours précédant la semaine 52 parmi les patients ayant atteint une rémission clinique à la fin du traitement d'induction.

^d Sous-score ES ≤ 1 sans friabilité

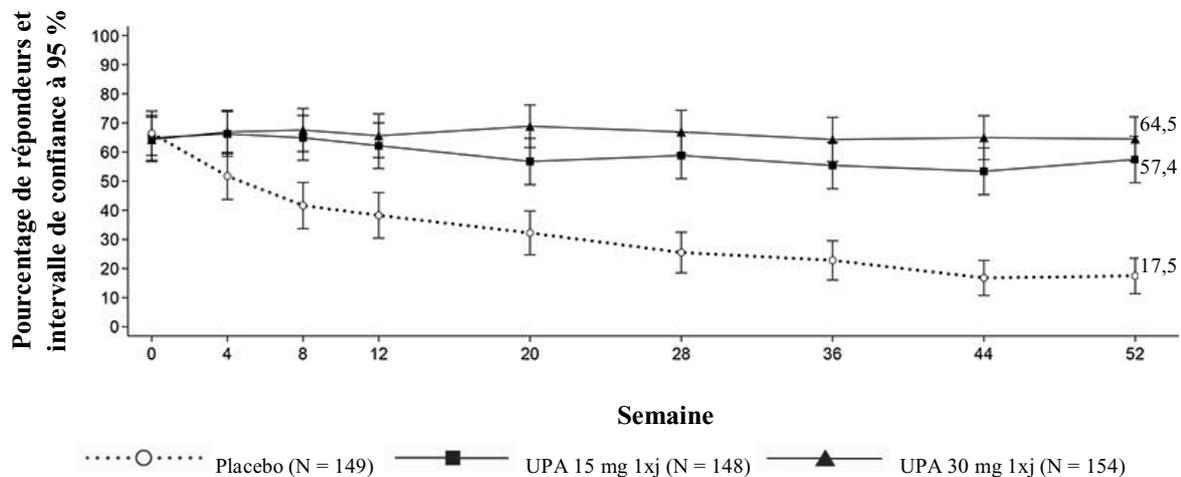
^e Sous-score ES ≤ 1 sans friabilité et score Geboes ≤ 3,1 (indiquant une infiltration neutrophile dans < 5 % des cryptes, l'absence de destruction des cryptes, d'érosion, d'ulcérations ou de granulation tissulaire).

^f Sous-score ES = 0, score Geboes < 2 (indiquant l'absence de neutrophiles dans les cryptes ou la lamina propria et l'absence d'augmentation des éosinophiles, de destruction des cryptes, d'érosion, d'ulcérations ou de granulation tissulaire).

Symptômes de la maladie

Une rémission symptomatique, évaluée par le score paMS, défini comme un sous-score SFS ≤ 1 et un sous-score RBS = 0, a été obtenue au cours du temps jusqu'à la semaine 52 par une proportion plus importante de patients traités par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg une fois par jour comparativement à ceux ayant reçu le placebo (Figure 2).

Figure 2 Proportion de patients présentant une rémission symptomatique évaluée par le score Mayo adapté partiel au cours du temps dans l'étude d'entretien UC-3



Évaluation endoscopique

La rémission endoscopique (normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse) était définie comme un sous-score ES de 0. À la semaine 8, une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 45 mg une fois par jour ont atteint une rémission endoscopique par rapport à ceux recevant le placebo (étude UC-1 : 13,7 % contre 1,3 % ; étude UC-2 : 18,2 % contre 1,7 %). Dans l'étude UC-3, une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 15 mg et 30 mg une fois par jour ont présenté une rémission endoscopique à la semaine 52 par rapport au placebo (24,2 % et 25,9 % contre 5,6 %). Le maintien de la cicatrisation de la muqueuse à la semaine 52 (sous-score ES ≤ 1 sans friabilité) a été observé dans une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 15 mg et 30 mg une fois par jour que chez ceux recevant le placebo (61,6 % et 69,5 % contre 19,2 %), parmi les patients ayant obtenu une cicatrisation de la muqueuse à la fin du traitement d'induction.

Qualité de vie

Comparativement aux patients ayant reçu le placebo, ceux traités par l'upadacitinib ont présenté une amélioration significativement plus importante et cliniquement significative de leur qualité de vie liée à la santé, mesurée par le score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ). Les améliorations ont été observées dans les 4 domaines du score : symptômes systémiques (dont la fatigue), fonction sociale, troubles émotionnels et symptômes intestinaux (dont les douleurs abdominales et le besoin impérieux). Les variations du score IBDQ total à la semaine 8 par rapport à l'inclusion étaient de 55,3 et 21,7 dans l'étude UC-1 et de 52,2 et 21,1 dans l'étude UC-2, pour les patients traités par l'upadacitinib 45 mg une fois par jour ou par le placebo, respectivement. Les variations du score IBDQ total à la semaine 52 par rapport à l'inclusion étaient de 49,2, 58,9 et 17,9 chez les patients traités par l'upadacitinib 15 mg, 30 mg une fois par jour ou le placebo, respectivement.

Maladie de Crohn

L'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib ont été évaluées dans trois études cliniques de Phase 3 multicentriques, en double aveugle, contrôlées par placebo : deux études d'induction, les études CD-1 (U-EXCEED) et CD-2 (U-EXCEL), suivies d'une étude d'entretien et d'extension à long terme d'une durée de 52 semaines, l'étude CD-3 (U-ENDURE). Les co-critères principaux d'évaluation étaient la rémission clinique et la réponse endoscopique à la semaine 12 dans les études CD-1 et CD-2 et à la

semaine 52 dans l'étude CD-3.

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 75 ans et étaient atteints de maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère, définie comme une fréquence quotidienne moyenne des selles (FS) très molles ou liquides ≥ 4 et/ou un score de douleurs abdominales (SDA) quotidiennes moyen ≥ 2 , et un score SES-CD (*Simple Endoscopic Score for CD*) ≥ 6 ou ≥ 4 en cas d'atteinte iléale isolée, à l'exclusion de la composante de sténose, déterminé par revue centralisée. Les patients présentant des sténoses intestinales symptomatiques étaient exclus des études menées dans la MC.

Études d'induction (CD-1 et CD-2)

Dans les études CD-1 et CD-2, 1 021 patients (495 et 526 patients, respectivement) ont été randomisés pour recevoir l'upadacitinib 45 mg une fois par jour ou un placebo pendant 12 semaines, avec une répartition de patients 2:1.

Dans l'étude CD-1, tous les patients avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement biologique (échec d'un traitement biologique antérieur). Parmi ces patients, 61 % (301/495) avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux traitements biologiques.

Dans l'étude CD-2, 45 % des patients (239/526) avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement biologique (échec d'un traitement biologique antérieur) et 55 % (287/526) avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement conventionnel mais pas à un traitement biologique (sans échec d'un traitement biologique antérieur).

Lors de l'inclusion dans les études CD-1 et CD-2, 34 % et 36 % des patients recevaient des corticoïdes, 7 % et 3 % recevaient des immunomodulateurs et 15 % et 25 % recevaient des aminosalicylés.

Dans les deux études, un schéma de réduction progressive de la corticothérapie était instauré à la semaine 4 chez les patients qui recevaient des corticoïdes lors de l'inclusion.

Les deux études comportaient une période de 12 semaines de prolongation du traitement par l'upadacitinib 30 mg une fois par jour pour les patients qui recevaient l'upadacitinib 45 mg une fois par jour et n'avaient pas obtenu de réponse clinique selon la FS/le SDA (diminution ≥ 30 % de la fréquence quotidienne moyenne des selles très molles ou liquides et/ou diminution ≥ 30 % du score de douleurs abdominales quotidiennes moyen, sans jamais d'augmentation par rapport à l'inclusion) à la semaine 12.

Activité clinique et symptômes de la maladie

Dans les études CD-1 et CD-2, le co-critère principal de rémission clinique à la semaine 12 a été atteint chez une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 45 mg par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 16). L'efficacité est apparue rapidement et a été obtenue dès la semaine 2 (tableau 16).

Dans les deux études, comparativement aux patients recevant le placebo, les patients traités par l'upadacitinib 45 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante de la fatigue, mesurée par le score FACIT-F à la semaine 12, par rapport à l'inclusion.

Évaluation endoscopique

Dans les études CD-1 et CD-2, le co-critère principal de réponse endoscopique à la semaine 12 a été atteint chez une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 45 mg par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 16). Dans les études CD-1 et CD-2, la proportion de

patients ayant obtenu un score SES-CD de 0 à 2 était plus élevée dans le groupe traité par l'upadacitinib 45 mg (14 % et 19 % respectivement) que dans le groupe recevant le placebo (0 % et 5 % respectivement).

Tableau 16 Proportion de patients répondant aux critères principaux et supplémentaires d'évaluation de l'efficacité dans les études d'induction CD-1 et CD-2

Étude	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Co-critères principaux à la semaine 12						
Rémission clinique^a	14 %	40 %	26 % (19 ; 33)*	22 %	51 %	29 % (21 ; 36)*
Avec échec d'un traitement biologique antérieur				N = 78 14 %	N = 161 47 %	33 % (22 ; 44)
Sans échec d'un traitement biologique antérieur				N = 98 29 %	N = 189 54 %	26 % (14 ; 37)
Réponse endoscopique^b	4 %	35 %	31 % (25 ; 37)*	13 %	46 %	33 % (26 ; 40)*
Avec échec d'un traitement biologique antérieur				N = 78 9 %	N = 161 38 %	29 % (19 ; 39)
Sans échec d'un traitement biologique antérieur				N = 98 16 %	N = 189 52 %	36 % (25 ; 46)
Critères d'évaluation supplémentaires à la semaine 12						
Rémission clinique selon le score CDAI^c	21 %	39 %	18 % (10 ; 26)*	29 %	49 %	21 % (13 ; 29)*
Réponse clinique (CR-100)^d	27 %	51 %	23 % (14 ; 31)*	37 %	57 %	20 % (11 ; 28)*
Rémission clinique sans corticoïdes^{a,e}	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19 ; 41)*	N = 64 13 %	N = 126 44 %	33 % (22 ; 44)*
Rémission endoscopique^f	2 %	19 %	17 % (12 ; 22)*	7 %	29 %	22 % (16 ; 28)*
Cicatrisation de la muqueuse^g	N = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13 ; 21)***	N = 174 5 %	N = 349 25 %	20 % (14 ; 25)***
Critères d'évaluation précoces						
Rémission clinique à la semaine 4^a	9 %	32 %	23 % (17 ; 30)*	15 %	36 %	21 % (14 ; 28)*
Score CR-100 à la semaine 2^d	12 %	33 %	21 % (14 ; 28)*	20 %	32 %	12 % (4 ; 19)**
Abréviations : PBO = placebo, UPA = upadacitinib. * p < 0,001, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %). ** p < 0,01, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %). *** Valeur p nominale < 0,001, comparaison UPA <i>versus</i> PBO, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %). ^a FS quotidienne moyenne ≤ 2,8 et SDA ≤ 1,0 et sans jamais d'augmentation par rapport à l'inclusion.						

^b Diminution > 50 % du score SES-CD par rapport à l'inclusion dans l'étude d'induction (ou, pour les patients ayant un score SES-CD de 4 lors de l'inclusion dans l'étude d'induction, réduction d'au moins 2 points par rapport au score à l'inclusion).

^c Score CDAI < 150.

^d Diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport à l'inclusion.

^e Arrêt de la corticothérapie et obtention d'une rémission clinique chez les patients qui recevaient des corticoïdes lors de l'inclusion.

^f Score SES-CD ≤ 4 et réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion, sans sous-score > 1 pour l'une des variables.

^g Sous-score de surface ulcérée de l'échelle SES-CD de 0 chez les patients ayant un sous-score ≥ 1 à l'inclusion.

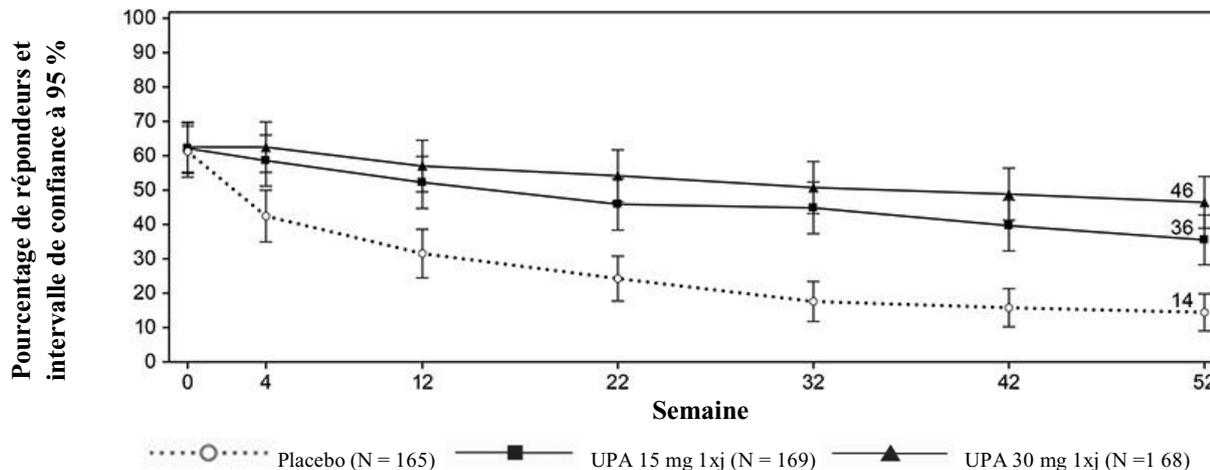
Étude d'entretien (CD-3)

L'analyse de l'efficacité dans l'étude CD-3 a été effectuée sur 502 patients qui avaient obtenu une réponse clinique selon la FS/le SDA avec le traitement d'induction par l'upadacitinib 45 mg une fois par jour pendant 12 semaines. Les patients ont été randomisés à nouveau pour recevoir un traitement d'entretien par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg une fois par jour ou un placebo pendant 52 semaines.

Activité clinique et symptômes de la maladie

Le co-critère principal de rémission clinique à la semaine 52 a été atteint chez une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg par rapport aux patients recevant le placebo (figure 3, tableau 17).

Figure 3 Proportion de patients présentant une rémission clinique dans l'étude d'entretien CD-3



Comparativement aux patients recevant le placebo, les patients traités par l'upadacitinib 30 mg ont présenté une amélioration significativement plus importante de la fatigue, mesurée par le score FACIT-F à la semaine 52, par rapport à l'inclusion.

Tableau 17 Proportion de patients répondant aux critères principaux et supplémentaires d'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 dans l'étude d'entretien CD-3

Groupe de traitement	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Différence entre les traitements 15 mg <i>versus</i> PBO (IC à 95 %)	Différence entre les traitements 30 mg <i>versus</i> PBO (IC à 95 %)
Co-critères d'évaluation principaux					
Rémission clinique^a	14 %	36 %	46 %	22 % (14 ; 30)*	32 % (23 ; 40)*
Avec échec d'un traitement biologique antérieur	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14 ; 33)	34 % (24 ; 44)
Sans échec d'un traitement biologique antérieur	N = 39 33 %	N = 45 44 %	N = 41 59 %	12 % (-9 ; 33)	26 % (5 ; 47)
Réponse endoscopique^b	7 %	28 %	40 %	21 % (14 ; 28)*	34 % (26 ; 41)*
Avec échec d'un traitement biologique antérieur	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11 ; 27)	35 % (26 ; 44)
Sans échec d'un traitement biologique antérieur	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3 ; 41)	26 % (7 ; 45)
Critères d'évaluation supplémentaires					
Rémission clinique selon le score CDAI^c	15 %	37 %	48 %	24 % (15 ; 32)*	33 % (24 ; 42)*
Réponse clinique (CR-100)^d	15 %	41 %	51 %	27 % (18 ; 36)*	36 % (28 ; 45)*
Rémission clinique sans corticoïdes^{a,e}	14 %	35 %	45 %	21 % (13 ; 30)*	30 % (21 ; 39)*
Maintien de la rémission clinique^{a,f}	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20 ; 44)*	40 % (28 ; 52)*
Rémission endoscopique^g	5 %	19 %	29 %	14 % (8 ; 21)*	24 % (16 ; 31)*
Cicatrisation de la muqueuse^h	N = 164 4 %	N = 167 13 %	N = 168 24 %	10 % (4 ; 16)***	21 % (14 ; 27)***
Rémission profonde^{a,i}	4 %	14 %	23 %	10 % (4 ; 16)**	18 % (11 ; 25)*

Abréviations : PBO = placebo, UPA = upadacitinib.

⁺ Le groupe placebo était composé des patients qui avaient obtenu une réponse clinique selon la FS/le SDA à la fin de l'étude d'induction avec l'upadacitinib 45 mg et qui avaient été randomisés pour recevoir le placebo au début de l'étude d'entretien.

* p < 0,001, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

** p < 0,01, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

*** Valeur p nominale < 0,001, comparaison UPA *versus* PBO, différence ajustée entre les traitements (IC à 95 %).

^a FS quotidienne moyenne ≤ 2,8 et SDA ≤ 1,0 et sans jamais d'augmentation par rapport à l'inclusion.

^b Diminution > 50 % du score SES-CD par rapport à l'inclusion dans l'étude d'induction (ou pour les patients ayant un score SES-CD de 4 lors de l'inclusion dans l'étude d'induction, réduction d'au moins 2 points par rapport au score à l'inclusion).

^c Score CDAI < 150.

^d Diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport à l'inclusion.

^e Sans corticothérapie pendant les 90 jours précédant la semaine 52 et obtention d'une rémission clinique. Dans le sous-groupe de patients qui recevaient des corticoïdes lors de l'inclusion dans l'étude d'induction, 38 % (N = 63) des patients du groupe upadacitinib 15 mg, 38 % (N = 63) du groupe upadacitinib 30 mg et 5 % (N = 61) du groupe placebo étaient en rémission clinique sans corticothérapie pendant les 90 jours précédant la semaine 52.

^f Défini comme l'observation d'une rémission clinique à la semaine 52 chez les patients qui présentaient une rémission clinique lors de l'inclusion dans l'étude d'entretien.

^g Score SES-CD ≤ 4 et réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion, sans sous-score > 1 pour l'une des variables.

^h Sous-score de surface ulcérée de l'échelle SES-CD de 0 chez les patients ayant un sous-score ≥ 1 à l'inclusion.

ⁱ Rémission clinique et rémission endoscopique.

Les patients qui ne présentaient pas à la semaine 12 de réponse clinique selon la FS/le SDA au traitement d'induction par l'upadacitinib dans les études CD-1 et CD-2 (122 patients) ont reçu l'upadacitinib 30 mg une fois par jour pendant 12 semaines supplémentaires. Parmi ces patients, 53 % avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 24. Parmi les patients qui avaient répondu au traitement prolongé et qui continuaient à recevoir un traitement d'entretien par l'upadacitinib 30 mg, 25 % avaient obtenu une rémission clinique et 22 % une réponse endoscopique à la semaine 52.

Évaluation endoscopique

Dans l'étude CD-3, le co-critère principal de réponse endoscopique à la semaine 52 a été atteint chez une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 17). Outre les critères endoscopiques présentés dans le tableau 17, un score SEC-CD de 0 à 2 à la semaine 52 a été atteint chez une proportion plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg (11 % et 21 % respectivement) que de patients recevant le placebo (3 %). Chez les patients qui recevaient des corticoïdes lors de l'inclusion, une rémission endoscopique sans corticothérapie a été obtenue à la semaine 52 chez une proportion plus élevée de patients traités par l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg (17 % et 25 % respectivement) par rapport aux patients recevant le placebo (3 %).

Résolution des manifestations extra-intestinales

Une résolution des manifestations extra-intestinales a été observée à la semaine 52 chez des proportions plus élevées de patients traités par l'upadacitinib 15 mg (25 %) ou l'upadacitinib 30 mg (36 %) que de patients recevant le placebo (15 %).

Traitement de secours

Dans l'étude CD-3, les patients qui avaient présenté une réponse inadéquate ou une perte de réponse pendant le traitement d'entretien étaient éligibles à un traitement de secours par l'upadacitinib 30 mg. Parmi les patients randomisés dans le groupe upadacitinib 15 mg et ayant reçu un traitement de secours par l'upadacitinib 30 mg pendant au moins 12 semaines, 84 % (76/90) avaient obtenu une réponse clinique selon la SF/le SDA et 48 % (43/90) une rémission clinique 12 semaines après l'instauration du traitement de secours.

Résultats en termes de qualité de vie liée à la santé

Comparativement aux patients ayant reçu le placebo, les patients traités par l'upadacitinib ont présenté une amélioration plus importante de leur qualité de vie liée à la santé, mesurée par le score total du

questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ - *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*). Des améliorations ont été observées dans les quatre domaines du score : symptômes systémiques (dont la fatigue) et symptômes intestinaux (dont les douleurs abdominales et le besoin impérieux) ainsi que fonction sociale et troubles émotionnels. Les variations du score IBDQ total à la semaine 12 par rapport à l'inclusion étaient de 46,0 et 21,6 dans l'étude CD-1 et de 46,3 et 24,4 dans l'étude CD-2 chez les patients recevant l'upadacitinib 45 mg une fois par jour ou le placebo, respectivement. Les variations du score IBDQ total à la semaine 52 par rapport à l'inclusion étaient de 59,3, 64,5 et 46,4 chez les patients recevant l'upadacitinib 15 mg une fois par jour, l'upadacitinib 30 mg une fois par jour ou le placebo, respectivement.

Population pédiatrique

Un total de 344 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère a été randomisé dans les trois études de phase 3 pour recevoir soit 15 mg (N=114) d'upadacitinib, soit 30 mg (N=114) d'upadacitinib, soit l'équivalent placebo (N=116), en monothérapie ou en association avec des dermocorticoïdes topiques. L'efficacité s'est avérée comparable chez les adolescents et les adultes. Le profil de tolérance chez les adolescents a été, de manière générale, comparable à celui observé chez les adultes avec des augmentations dose-dépendantes du taux de certains effets indésirables, notamment la neutropénie et le zona. Avec les deux doses, le taux de neutropénie était légèrement plus élevé chez les adolescents que chez les adultes. Le taux de zona chez les adolescents à la dose de 30 mg était comparable à celui des adultes. La tolérance et l'efficacité de la dose de 30 mg chez les adolescents sont encore à l'étude.

Tableau 18 Résultats d'efficacité de l'upadacitinib chez les adolescents à la semaine 16

Étude	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + DCT	UPA 15 mg + DCT
Nombre de sujets adolescents randomisés	40	42	36	33	40	39
% de répondeurs (IC à 95 %)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Score NRS de prurit maximal ^c (amélioration ≥ 4 points)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Abréviations: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Les patients ayant reçu un traitement médicamenteux de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs. ^a Sur la base du nombre de sujets randomisés. ^b Un répondeur a été défini comme un patient ayant un score vIGA-AD de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur une échelle ordinale de 0 à 4. ^c Résultats présentés dans un sous-groupe de patients éligibles pour l'évaluation (patients ayant un score ≥ 4 sur l'échelle NRS de prurit maximal à l'inclusion).						

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec RINVOQ dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique souffrant d'arthrite idiopathique chronique (notamment la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la

spondyloarthrite et l'arthrite juvénile idiopathique), de dermatite atopique, de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les expositions plasmatiques à l'upadacitinib sont proportionnelles à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes en 4 jours avec une accumulation minimale après plusieurs administrations quotidiennes.

Absorption

Après administration orale de la formulation à libération prolongée de l'upadacitinib, celui-ci est absorbé avec un T_{max} médian de 2 à 4 heures. La co-administration de l'upadacitinib avec un repas riche en graisse n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les expositions à l'upadacitinib (augmentation de l'ASC de 29 % et de la C_{max} de 39 à 60 %). Lors des essais cliniques, l'upadacitinib a été administré sans tenir compte des repas (voir rubrique 4.2). *In vitro*, l'upadacitinib est un substrat pour les transporteurs d'efflux P-gp et BCRP.

Distribution

L'upadacitinib est lié à 52 % aux protéines plasmatiques. L'upadacitinib se partage de manière similaire entre les composants cellulaires plasmatiques et sanguins, comme l'indique le rapport sang/plasma de 1,0.

Métabolisme

Le métabolisme de l'upadacitinib est médié par le CYP3A4 avec une contribution mineure potentielle du CYP2D6. L'activité pharmacologique de l'upadacitinib est attribuée à la molécule d'origine. Dans une étude avec radiomarqueur chez l'homme, la molécule d'upadacitinib d'origine représentait 79 % de la radioactivité totale dans le plasma, tandis que le principal métabolite (produit obtenu par monooxydation puis glucuronidation) représentait 13 % de la radioactivité plasmatique totale. Aucun métabolite actif n'a été identifié pour l'upadacitinib.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de solution à libération immédiate de [^{14}C]-upadacitinib, l'upadacitinib a été éliminé principalement sous la forme de la substance d'origine non modifiée dans les urines (24 %) et les fèces (38 %). Environ 34 % de la dose d'upadacitinib a été excrété sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'upadacitinib est de 9 à 14 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'ASC de l'upadacitinib était plus élevée de 18 %, 33 % et 44 % chez les sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé de 60 à 89 ml/min/1,73 m²), modérée (débit de filtration glomérulaire estimé de 30 à 59 ml/min/1,73 m²) et sévère (débit de filtration glomérulaire estimé de 15 à 29 ml/min/1,73 m²), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. La C_{max} de l'upadacitinib était similaire chez les sujets ayant une fonction rénale normale ou altérée. L'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'upadacitinib (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique légère (grade A de Child Pugh) et modérée (grade B de Child Pugh) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'upadacitinib. L'ASC de l'upadacitinib était plus

élevée de 28 % et 24 % chez les sujets souffrant respectivement d'insuffisance hépatique légère et modérée, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} de l'upadacitinib était inchangée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et 43 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. L'upadacitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child Pugh).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'upadacitinib n'a pas encore été évaluée chez des patients pédiatriques atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondyloarthrite axiale, de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique et les concentrations à l'équilibre de l'upadacitinib sont similaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique. Chez les patients adolescents avec un poids compris entre 30 kg et < 40 kg, la posologie a été déterminée par modélisation de la pharmacocinétique de la population et en faisant des simulations.

La pharmacocinétique de l'upadacitinib chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 12 ans) atteints de dermatite atopique n'a pas été établie.

Facteurs intrinsèques

L'âge, le sexe, le poids, la race et l'appartenance ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'upadacitinib. La pharmacocinétique de l'upadacitinib est cohérente entre les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondyloarthrite axiale, de dermatite atopique, de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'upadacitinib, à des expositions (sur la base de l'ASC) d'environ 4 et 10 fois la dose clinique de 15 mg, 2 et 5 fois la dose clinique de 30 mg et 1,7 et 4 fois la dose clinique de 45 mg chez des rats mâles et femelles Sprague-Dawley, respectivement, n'a pas été cancérogène lors d'une étude de 2 ans sur la cancérogénicité menée avec les rats Sprague-Dawley. L'upadacitinib n'a pas été cancérogène dans le cadre d'une étude de cancérogénicité d'une durée de 26 semaines menée avec des souris transgéniques CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic.

L'upadacitinib n'a été ni mutagène ni génotoxique d'après les résultats de tests *in vitro* et *in vivo* de mutations géniques et d'aberrations chromosomiques.

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce, l'upadacitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité de rats mâles ou femelles à des expositions allant jusqu'à environ 17 fois (chez les mâles) et 34 fois (chez les femelles) la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 45 mg en prenant en compte l'ASC. Les augmentations dose-dépendantes de résorptions fœtales associées à des pertes post-implantatoires dans cette étude sur la fertilité chez le rat, ont été attribuées aux effets tératogènes et aux effets sur le développement de l'upadacitinib. Aucun effet indésirable n'a été observé à des expositions en deçà de l'exposition clinique (basée sur l'ASC). Des pertes post-implantatoires ont été observées à des expositions représentant 9 fois l'exposition clinique à la DMRH de 45 mg (basée sur l'ASC).

Dans les études sur le développement embryo-fœtal chez l'animal, l'upadacitinib a été tératogène à la fois chez les rats et les lapins. À des expositions de 1,6, 0,8 et 0,6 fois l'exposition clinique (basée sur l'ASC) aux doses respectives de 15, 30 et 45 mg (DMRH), l'upadacitinib a entraîné des augmentations de

malformations du squelette chez les rats. Chez les lapins, une augmentation de l'incidence des malformations cardiovasculaires a été observée à 15, 7,6 et 6 fois l'exposition clinique aux doses respectives de 15, 30 et 45 mg (basée sur l'ASC).

Après l'administration d'upadacitinib à des rates allaitantes, les concentrations en upadacitinib dans le lait au cours du temps étaient généralement similaires à celles du plasma, avec une exposition environ 30 fois supérieure dans le lait par rapport au plasma maternel. Environ 97 % des substances apparentées à l'upadacitinib se trouvant dans le lait étaient la molécule d'origine, l'upadacitinib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé

Cellulose microcristalline
Hypromellose
Mannitol
Acide tartrique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Macrogol
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172) (dosage 15 mg uniquement)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172) (dosage 45 mg uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée en plaquettes : 2 ans
Comprimés à libération prolongée en flacons : 3 ans

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée en plaquettes : 2 ans
Comprimés à libération prolongée en flacons : 3 ans

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation en ce qui concerne la température.

Conserver dans l'emballage ou le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Maintenir le flacon hermétiquement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée

Plaquettes calendaires en chlorure de polyvinyle/polyéthylène/polychlorotrifluoroéthylène - aluminium dans des boîtes contenant 28 ou 98 comprimés à libération prolongée, ou des emballages multiples contenant 84 (3 boîtes de 28) comprimés à libération prolongée.

Flacons en PEHD avec absorbeur d'humidité et bouchon en polypropylène dans une boîte contenant 30 comprimés à libération prolongée.

Boîte de 1 flacon (30 comprimés à libération prolongée) ou de 3 flacons (90 comprimés à libération prolongée).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée

Plaquettes calendaires en chlorure de polyvinyle/polyéthylène/polychlorotrifluoroéthylène - aluminium dans des boîtes contenant 28 ou 98 comprimés à libération prolongée.

Flacons en PEHD avec absorbeur d'humidité et bouchon en polypropylène dans une boîte contenant 30 comprimés à libération prolongée.

Boîte de 1 flacon (30 comprimés à libération prolongée) ou de 3 flacons (90 comprimés à libération prolongée).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée

Plaquettes calendaires en chlorure de polyvinyle/polyéthylène/polychlorotrifluoroéthylène - aluminium dans des boîtes contenant 28 comprimés à libération prolongée.

Flacons en PEHD avec absorbeur d'humidité et bouchon en polypropylène dans une boîte contenant 28 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Allemagne

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

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

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

Date de première autorisation : 16 décembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AbbVie S.r.l.
148, Pontina Km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
ITALIE

et

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
PAYS BAS

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de tolérance (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de RINVOQ dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être d'accord sur le contenu et le format du programme éducatif, notamment les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

L'objectif de ce programme est de sensibiliser les professionnels de santé et les patients sur les risques d'infections graves et opportunistes, y compris de tuberculose, de zona, de malformation fœtale (risque en cas de grossesse), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM), de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et de tumeur maligne et sur la manière de gérer ces risques.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où RINVOQ est commercialisé, tous les professionnels de la santé et les patients/soignants susceptibles de prescrire, délivrer ou utiliser RINVOQ ont accès/reçoivent le matériel pédagogique suivant :

Le matériel pédagogique pour le médecin doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit.
- Le guide destiné aux professionnels de la santé.
- La carte patient.

La brochure destinée aux professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- Texte introductif général indiquant que la mesure destinée aux professionnels de santé contient des informations importantes pour faciliter la discussion avec les patients lors de la prescription d'upadacitinib. La brochure indique également les mesures qui peuvent être prises pour réduire le risque pour un patient sur des aspects clés de la tolérance de l'upadacitinib :
- Libellé d'indication et posologie pour renforcer chez quel patient l'upadacitinib doit être utilisé
- Utilisation chez les patients de 65 ans et plus
 - Information pour renforcer les risques chez ces patients et l'utilisation de la dose de 15 mg
- Texte pour les professionnels de santé pour informer les patients de l'importance de la carte patient.
- *Risque d'infections graves et opportunistes, y compris de tuberculose*
 - Information sur le risque d'infections pendant le traitement par l'upadacitinib
 - Information sur l'augmentation du risque d'infections graves chez les patients âgés de 65 ans et plus
 - Détails sur la manière de réduire le risque d'infection par des mesures cliniques spécifiques (paramètres biologiques à utiliser lors de l'initiation du traitement par l'upadacitinib, dépistage de la tuberculose (TB), et vaccination conformément aux recommandations locales et interruption du traitement par l'upadacitinib en cas de développement d'une infection)
 - Information sur la contre-indication chez les patients ayant une tuberculose active et la nécessité d'envisager un traitement anti-TB chez les patients ayant une tuberculose latente
 - Information pour éviter les vaccins vivants (i.e. Zostavax) avant et pendant le traitement par l'upadacitinib
 - Détails pour informer les patients des signes/symptômes d'infection à prendre en compte, afin que les patients puissent consulter un médecin rapidement.
- *Risque de zona*
 - Information sur le risque de zona pendant le traitement par l'upadacitinib
 - Détails pour informer les patients des signes/symptômes d'infection à prendre en compte, afin que les patients puissent consulter un médecin rapidement.

- *Risque de malformation fœtale*
 - Information sur la tératogénicité de l'upadacitinib chez l'animal
 - Détails sur la façon de réduire le risque d'exposition pendant la grossesse chez la femme en âge de procréer : l'upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse ; il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 semaines après la dernière dose d'upadacitinib et il est conseillé aux patientes d'informer immédiatement leurs médecins si elles pensent qu'elles pourraient être enceintes ou si la grossesse est confirmée.
- *Risque d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs*
 - Chez les patients à risque élevé d'évènement indésirable cardiovasculaire majeur, l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, avec des exemples de patients pouvant être à risque élevé.
 - Information sur le risque d'hyperlipidémie pendant le traitement par l'upadacitinib
 - Détails sur la surveillance des taux de lipides et la gestion de taux de lipides élevés en fonction des recommandations cliniques.
- *Risque de thromboembolie veineuse (TEV)*
 - Exemples de facteurs de risque qui peuvent mettre un patient à un risque plus élevé d'évènements thromboemboliques veineux (TEV) et chez lesquels des précautions sont à prendre en cas d'utilisation d'upadacitinib
 - Utilisation avec prudence chez les patients à risque élevé durant le traitement par l'upadacitinib
 - Information sur la nécessité d'une réévaluation périodique des patients pour des changements de risque de TEV
 - Information sur la nécessité de l'arrêt du traitement par l'upadacitinib, l'évaluation et le traitement approprié de la TEV en cas de caractéristiques cliniques de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.
- *Risque de tumeur maligne*
 - Chez les patients à risque élevé de tumeur maligne, l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, avec des exemples de patients pouvant être à risque élevé.
 - Rappel de la nécessité d'examens périodiques de la peau pour les patients
- *Risque de perforation gastro-intestinale*
 - L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients à risque de perforation gastro-intestinale, avec des exemples de patients pouvant être à risque.
 - Rappel du fait que les patients présentant des signes et symptômes abdominaux d'apparition récente doivent être rapidement examinés afin d'identifier précocement une diverticulite ou une perforation gastro-intestinale.

Information sur l'utilisation de l'upadacitinib dans la dermatite atopique modérée à sévère

La dose de 30 mg d'upadacitinib dans la dermatite atopique

- Information sur l'augmentation dose-dépendante d'infections graves et de zona avec l'upadacitinib.
- Information sur l'augmentation dose-dépendante des cancers cutanés non mélanome et des tumeurs malignes
- Information sur l'augmentation dose-dépendante des lipides plasmatiques avec l'upadacitinib.
- Information sur la dose de 30 mg non recommandée chez certaines populations (patients atteints d'insuffisance rénale sévère et patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A4).
- Information pour renforcer le fait que la plus petite dose efficace d'upadacitinib doit être utilisée pour le traitement

Utilisation de l'upadacitinib chez les adolescents âgés de 12 ans et plus

- Rappel sur le fait que les vaccins vivants et atténués (par exemple varicelle, ROR, BCG) peuvent être envisagés chez les adolescents, en fonction des recommandations locales. Information indiquant que ces vaccins ne doivent pas être administrés immédiatement avant ou pendant le traitement par l'upadacitinib.
- Information sur le rappel aux adolescents des risques potentiels en cas de grossesse et de l'utilisation appropriée d'une contraception efficace.
- Information sur la nécessité de dire aux patientes adolescentes n'ayant pas eu leurs premières règles, ou leur entourage, d'informer leur médecin lorsqu'elles auront eu leur ménarche.

Information sur l'utilisation de l'upadacitinib dans la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn modérées à sévères

- Rappel sur le fait que la posologie pour les phases d'induction et d'entretien doit être consulté dans l'information sur le produit.
- Information sur l'augmentation dose-dépendante des infections graves et des zona avec l'upadacitinib
- Information sur l'augmentation dose-dépendante des cancers cutanés non mélanome et des tumeurs malignes
- Rappel sur la dose d'induction et d'entretien dans certaines populations (patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et ceux atteints d'une insuffisance rénale sévère).
- Information pour renforcer le fait que la plus petite dose efficace d'upadacitinib doit être utilisée pour le traitement

Des instructions sur l'endroit où signaler les effets indésirables seront intégrées.

Des instructions pour accéder aux informations numériques à destination des professionnels de santé seront intégrées, si applicable.

L'information du patient doit contenir :

- La notice d'information du patient
- La carte patient
- La **carte patient** doit contenir les messages clés suivants :
 - Coordonnées du médecin prescripteur d'upadacitinib
 - Texte indiquant que le patient doit porter à tout moment la carte patient et la partager avec les professionnels de santé impliqués dans ses soins (c'est-à-dire les médecins non-prescripteurs d'upadacitinib, les professionnels de santé de soins d'urgence, etc.)
 - Description des signes/symptômes d'infections que le patient doit connaître afin de pouvoir alerter les professionnels de santé :
 - Texte pour informer les patients et leurs professionnels de santé du risque des vaccins vivants lors d'un traitement par l'upadacitinib. Des exemples de vaccins vivants sont fournis.
 - Texte pour indiquer aux patients d'informer les professionnels de santé s'ils ont des antécédents de tuberculose ou ont été en contact avec la tuberculose.
 - Description de risques ciblés pour sensibiliser le patient et pour les professionnels de santé impliqués dans ses soins, notamment :
 - Risque de maladie cardiaque
 - Description des signes/symptômes de maladie cardiaque que le patient doit connaître afin de pouvoir alerter le professionnel de santé
 - Le rappel qu'il faut utiliser un moyen de contraception, que l'upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse et que le professionnel de santé doit être informé si elle tombe enceinte pendant le traitement avec l'upadacitinib

- Description des signes/symptômes de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire que le patient doit connaître afin de pouvoir alerter le professionnel de santé
- Rappel du risque de tumeur maligne. Concernant le cancer cutané, rappel qu'il faut informer son médecin en cas de nouvelles lésions sur la peau.
- Risque de perforation de l'intestin – description des signes/symptômes dont le patient doit avoir connaissance, afin qu'il puisse alerter un professionnel de santé.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage des plaquettes (Emballage individuel)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqvoq 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur pour emballage multiple de 84 comprimés (avec le cadre bleu)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Emballage multiple : 84 (3 boîtes de 28) comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqo 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage intermédiaire d'emballage multiple de 84 comprimés (sans le cadre bleu)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés à libération prolongée.
Composant d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqo 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur de 98 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés à libération prolongée.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqo 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage interne de 49 comprimés (pour les boîtes de 98)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

49 comprimés à libération prolongée.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqo 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage de flacons (emballage de 30 et 90)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Ne pas avaler l'absorbant d'humidité.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine et maintenir le flacon hermétiquement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqvoq 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

Étiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Ne pas avaler l'absorbant d'humidité.

Important à ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine et maintenir le flacon hermétiquement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (logo)

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage des plaquettes (Emballage individuel)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 30 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqvoq 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur de 98 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 30 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés à libération prolongée.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqvoq 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage interne de 49 comprimés (pour les boîtes de 98)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 30 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

49 comprimés à libération prolongée.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqo 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (logo)

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage de flacons (emballage de 30 et 90)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 30 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Ne pas avaler l'absorbant d'humidité.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine et maintenir le flacon hermétiquement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqvoq 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

Étiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 30 mg d'upadacitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Ne pas avaler l'absorbant d'humidité.

Important à ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine et maintenir le flacon hermétiquement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (logo)

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage des plaquettes/flacons

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 45 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Ne pas avaler l'absorbant d'humidité.

Code QR à inclure

Pour plus d'informations sur RINVOQ, consultez le site www.rinvoq.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

À conserver dans le flacon d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

rinqvo 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (logo)

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

Étiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée
upadacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 45 mg d'upadacitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Ne pas mâcher, écraser ou casser le comprimé. Avaler entier.

Ne pas avaler l'absorbant d'humidité.

Important à ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie (logo)

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée
RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée
RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée

upadacitinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que RINVOQ et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RINVOQ
3. Comment prendre RINVOQ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver RINVOQ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que RINVOQ et dans quels cas est-il utilisé

RINVOQ contient le principe actif upadacitinib. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de Janus kinases. En réduisant l'activité d'une enzyme appelée « Janus kinase » dans le corps, RINVOQ réduit l'inflammation dans les maladies suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale
 - Spondyloarthrite axiale non radiographique
 - Spondylarthrite ankylosante (SA, spondyloarthrite axiale radiographique)
- Dermatite atopique
- Rectocolite hémorragique
- Maladie de Crohn

Polyarthrite rhumatoïde

RINVOQ est utilisé pour traiter les adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie qui provoque une inflammation des articulations. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, vous pouvez d'abord recevoir d'autres médicaments. Un de ces médicaments est habituellement le méthotrexate. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous recevrez RINVOQ seul ou en association avec le méthotrexate pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde.

RINVOQ peut aider à réduire la douleur, la raideur et le gonflement de vos articulations, à réduire la fatigue et à ralentir les lésions osseuses et cartilagineuses de vos articulations. Ces effets peuvent faciliter vos activités quotidiennes et ainsi améliorer votre qualité de vie.

Rhumatisme psoriasique

RINVOQ est utilisé pour traiter les adultes atteints de rhumatisme psoriasique. Le rhumatisme psoriasique est une maladie qui provoque une inflammation des articulations et du psoriasis. Si vous avez un rhumatisme psoriasique actif, vous pouvez d'abord recevoir d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous recevrez RINVOQ seul ou en association avec le méthotrexate pour traiter votre rhumatisme psoriasique.

RINVOQ peut aider à réduire la douleur, la raideur et le gonflement autour ou dans vos articulations, la douleur et la raideur de votre colonne vertébrale, les atteintes cutanées du psoriasis et la fatigue, et il peut aider à ralentir les lésions de l'os et du cartilage de vos articulations. Ces effets peuvent faciliter vos activités quotidiennes et ainsi améliorer votre qualité de vie.

Spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite axiale non radiographique et spondylarthrite ankylosante)

RINVOQ est utilisé pour traiter les adultes atteints de spondyloarthrite axiale. La spondyloarthrite axiale est une maladie qui entraîne principalement une inflammation au niveau de la colonne vertébrale. Si vous avez une spondyloarthrite axiale active, vous pouvez d'abord recevoir d'autres médicaments. Si ces médicaments ne fonctionnent pas assez bien, vous recevrez RINVOQ pour traiter votre spondyloarthrite axiale.

RINVOQ peut aider à réduire les douleurs de dos, la raideur et l'inflammation de votre colonne vertébrale. Ces effets peuvent faciliter vos activités quotidiennes et ainsi améliorer votre qualité de vie.

Dermatite atopique

RINVOQ est utilisé pour traiter les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère, également appelée eczéma atopique. RINVOQ peut être utilisé avec des médicaments contre l'eczéma qui s'appliquent sur la peau ou peut aussi être utilisé seul.

La prise de RINVOQ peut améliorer l'état de votre peau et réduire les démangeaisons et les poussées. RINVOQ peut aider à réduire les symptômes de douleur, d'anxiété et de dépression que les personnes atteintes de dermatite atopique peuvent ressentir. RINVOQ peut également aider à réduire vos troubles du sommeil et à améliorer votre qualité de vie en général.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une inflammation du gros intestin. RINVOQ est utilisé pour traiter les adultes atteints de rectocolite hémorragique qui n'ont pas suffisamment bien répondu à un traitement antérieur ou ne l'ont pas toléré.

RINVOQ peut aider à réduire les signes et les symptômes de la maladie tels que selles sanguinolentes, douleur abdominale, nécessité d'aller rapidement aux toilettes et nombre de fois où vous devez y aller. Ces effets peuvent vous permettre de mener vos activités quotidiennes normales et réduire votre fatigue.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire qui peut toucher toute partie de l'appareil digestif, mais qui touche le plus fréquemment l'intestin. RINVOQ est utilisé pour traiter les adultes atteints de la maladie de Crohn qui n'ont pas suffisamment bien répondu à un traitement antérieur ou ne l'ont pas toléré.

RINVOQ peut aider à réduire les signes et les symptômes de la maladie tels que la nécessité d'aller rapidement aux toilettes et le nombre de fois où vous devez y aller, les douleurs abdominales et l'inflammation de la muqueuse intestinale. Ces effets peuvent vous permettre de mener vos activités quotidiennes normales et réduire votre fatigue.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RINVOQ

Ne prenez jamais RINVOQ

- si vous êtes allergique à l'upadacitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez une infection grave (comme une pneumonie ou une infection bactérienne de la peau)
- si vous avez une tuberculose (TB) active
- si vous avez de graves problèmes de foie
- si vous êtes enceinte (voir les rubriques Grossesse, allaitement et contraception)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre RINVOQ ou pendant le traitement si :

- vous avez une infection ou avez souvent des infections. Informez votre médecin si vous avez des symptômes tels que fièvre, plaies, fatigue inhabituelle ou problèmes dentaires car ce sont peut-être des signes d'infection. RINVOQ peut réduire la capacité de votre corps à combattre les infections et peut donc aggraver une infection que vous avez déjà ou augmenter les risques d'avoir une nouvelle infection. Si vous avez du diabète ou êtes âgés de 65 ans ou plus, vous avez un risque plus élevé d'avoir des infections
- vous avez eu la tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose. Votre médecin vous fera passer un test de dépistage de la tuberculose avant de commencer le traitement par RINVOQ et pourra refaire un test pendant le traitement
- vous avez eu une infection à *Herpes zoster* (zona), parce que RINVOQ risque de la réactiver. Informez votre médecin si vous présentez une éruption cutanée douloureuse avec des cloques, ceci pouvant être des signes de zona
- vous avez déjà eu l'hépatite B ou C
- vous vous êtes fait récemment vacciner ou prévoyez de vous faire vacciner (immunisation) – car les vaccins vivants ne sont pas recommandés pendant l'utilisation de RINVOQ
- vous avez ou avez eu un cancer dans le passé, si vous êtes fumeur ou ancien fumeur. Votre médecin évaluera avec vous si RINVOQ est approprié
- Des cancers de la peau non mélanome ont été observés chez des patients prenant RINVOQ. Votre médecin peut vous recommander de faire des examens réguliers de la peau pendant que vous prenez RINVOQ. Si de nouvelles lésions de la peau apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions existantes changent d'apparence, informez votre médecin
- vous avez ou avez eu des problèmes de cœur. Votre médecin évaluera avec vous si RINVOQ est approprié
- votre foie ne fonctionne pas aussi bien qu'il le devrait
- vous avez déjà eu des caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) ou de vos poumons (embolie pulmonaire) ou avez un risque plus élevé d'en développer (par exemple, si vous avez eu une intervention chirurgicale majeure récente, si vous prenez une contraception hormonale ou un traitement hormonal substitutif, si vous ou un membre de votre famille présentez un trouble de la coagulation sanguine). Votre médecin évaluera avec vous si RINVOQ est approprié. Informez votre médecin en cas d'essoufflement soudain ou de difficulté à respirer, de douleur dans la poitrine ou dans le haut du dos, de gonflement de la jambe ou du bras, de douleur ou de sensibilité de la jambe, ou de rougeur ou de décoloration de la jambe ou du bras, car cela peut être le signe de la présence de caillots sanguins dans les veines
- vous avez des problèmes rénaux
- vous présentez des douleurs abdominales inexplicables, vous avez ou avez eu une diverticulite (inflammation douloureuse de petites poches dans la paroi de l'intestin) ou des ulcères gastriques ou intestinaux, ou vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Si vous remarquez un des effets indésirables graves suivants, informez immédiatement un médecin :

- Symptômes tels que rash (urticaire), difficulté à respirer, ou gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge, vous pourriez avoir une réaction allergique. Certains patients prenant RINVOQ ont eu des réactions allergiques graves. Si vous avez un de ces symptômes durant le traitement par RINVOQ, arrêtez de prendre RINVOQ et demandez immédiatement une aide médicale d'urgence
- Douleur sévère de l'estomac en particulier si elle est accompagnée de fièvre, nausées et vomissements.

Tests sanguins

Vous aurez besoin de faire des tests sanguins avant de commencer le traitement par RINVOQ ou pendant le traitement. Ceci permet de contrôler si le nombre de globules rouges dans le sang est bas (anémie), si le nombre de globules blancs dans le sang est bas (neutropénie ou lymphopénie), si le taux de lipides dans le sang est élevé (cholestérol) ou si les taux d'enzymes hépatiques sont élevés. Les tests ont pour but de vérifier que le traitement par RINVOQ ne pose pas de problème.

Personnes âgées

Le taux d'infections est plus élevé chez les patients âgés de 65 ans et plus. Informez votre médecin dès que vous remarquez des signes ou symptômes d'infection.

Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'infections, de problèmes de cœur y compris de crises cardiaques, et de certains types de cancer. Votre médecin évaluera avec vous si RINVOQ est approprié.

Enfants et adolescents

RINVOQ n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans ou les adolescents pesant moins de 30 kg atteints de dermatite atopique. Cela s'explique par le fait qu'il n'a pas été étudié dans ce groupe de patients.

RINVOQ n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, de spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite axiale non radiographique et spondylarthrite ankylosante), de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn. Ceci s'explique par le fait qu'il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et RINVOQ

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, certains médicaments peuvent réduire l'efficacité de RINVOQ ou augmenter le risque d'effets indésirables. Il est très important d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments pour traiter les infections fongiques (tels que l'itraconazole, le posaconazole ou le voriconazole)
- médicaments pour traiter les infections bactériennes (tels que la clarithromycine)
- médicaments pour traiter le syndrome de Cushing (tels que le kétoconazole)
- médicaments pour traiter la tuberculose (tels que la rifampicine)
- médicaments pour traiter les convulsions ou les crises (tels que la phénytoïne)
- médicaments qui affectent votre système immunitaire (tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus)
- médicaments qui peuvent augmenter le risque de perforations gastro-intestinales ou de diverticulite tels qu'anti-inflammatoires non stéroïdiens (habituellement utilisés pour traiter les douleurs et/ou l'inflammation des muscles ou des articulations), et/ou opioïdes (utilisés pour traiter les douleurs sévères) et/ou corticoïdes (habituellement utilisés pour traiter l'inflammation)
- médicaments pour traiter le diabète ou si vous êtes diabétique. Votre médecin pourra décider si vous avez besoin de moins de médicament antidiabétique pendant que vous prenez de l'upadacitinib.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre RINVOQ.

Grossesse, allaitement et contraception

Grossesse

RINVOQ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser RINVOQ pendant l'allaitement, car on ignore si ce médicament passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin devez décider si vous allaitez ou si vous utilisez RINVOQ. Vous ne devez pas faire les deux.

Contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par RINVOQ et pendant au moins 4 semaines après votre dernière dose de RINVOQ. Si vous tombez enceinte pendant cette période, vous devez immédiatement consulter votre médecin.

Si votre enfant a ses premières règles alors qu'elle prend RINVOQ, vous devez en informer le médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines si vous ressentez des sensations vertigineuses ou de « tête qui tourne » (vertiges) quand vous prenez RINVOQ jusqu'à ce que ce soit résolu.

3. Comment prendre RINVOQ

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité prendre

Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme psoriasique ou une spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite axiale non radiographique et spondylarthrite ankylosante)

La dose recommandée est d'un comprimé de 15 mg une fois par jour.

Si vous avez une dermatite atopique

Adultes :

La dose recommandée est de 15 mg ou 30 mg, selon la prescription de votre médecin, sous la forme d'un comprimé une fois par jour.

Votre médecin pourra augmenter ou diminuer votre dose en fonction de l'efficacité du médicament.

Personnes âgées :

Si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour.

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) pesant au moins 30 kg :

La dose recommandée est d'un comprimé de 15 mg une fois par jour.

Si vous avez une rectocolite hémorragique

La dose recommandée est d'un comprimé de 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines. Votre médecin peut décider de prolonger la dose initiale de 45 mg pendant 8 semaines supplémentaires (pour un total de 16 semaines). Ceci sera suivi par un comprimé de 15 mg ou de 30 mg une fois par jour pour votre

traitement d'entretien. Votre médecin pourra augmenter ou diminuer votre dose en fonction de la façon dont vous répondez au médicament.

Personnes âgées :

Si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour pour votre traitement d'entretien.

Votre médecin pourra réduire votre dose si vous avez des problèmes rénaux ou si vous prenez certains médicaments.

Si vous avez la maladie de Crohn

La dose recommandée est d'un comprimé de 45 mg une fois par jour pendant 12 semaines. Ceci sera suivi par un comprimé de 15 mg ou de 30 mg une fois par jour pour votre traitement d'entretien. Votre médecin pourra augmenter ou diminuer votre dose en fonction de la façon dont vous répondez au médicament.

Personnes âgées :

Si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour pour votre traitement d'entretien.

Votre médecin pourra réduire votre dose si vous avez des problèmes rénaux ou si vous prenez certains médicaments.

Comment prendre ce médicament

- Avalez le comprimé en entier avec de l'eau. Ne pas diviser, écraser, mâcher ou casser le comprimé avant de l'avaler, car cela pourrait modifier la quantité de médicament absorbée dans votre corps.
- Pour ne pas oublier de prendre RINVOQ, prenez-le à la même heure chaque jour.
- Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Ne pas avaler l'absorbant d'humidité.
- Évitez les aliments ou les boissons contenant du pamplemousse pendant que vous prenez (ou êtes traité par) RINVOQ, car ils peuvent accroître le risque d'effets indésirables en augmentant la quantité de médicament dans votre organisme.

Si vous avez pris plus de RINVOQ que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de RINVOQ que vous n'auriez dû, contactez votre médecin. Vous pourriez ressentir certains des effets indésirables énumérés à la rubrique 4.

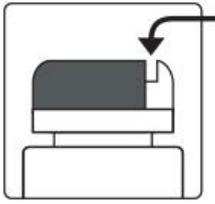
Si vous oubliez de prendre RINVOQ

- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte.
- Si vous avez oublié de prendre votre dose pendant une journée entière, ne prenez pas la dose oubliée et ne prenez qu'une seule dose, comme d'habitude, le lendemain.
- Ne prenez pas une double dose pour compenser l'oubli d'un comprimé.

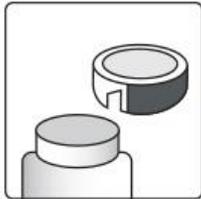
Si vous arrêtez de prendre RINVOQ

N'arrêtez pas de prendre RINVOQ sauf si votre médecin vous dit de cesser de le prendre.

Comment ouvrir le flacon



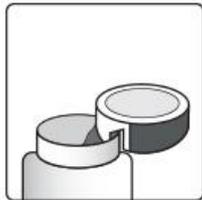
Outil de coupe de feuille - sur le bouchon du flacon



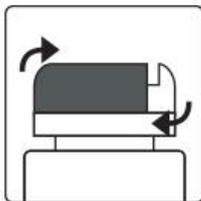
1. Comment percer la feuille

1a. Retirez le bouchon du flacon en appuyant dessus et tout en poussant, tournez le bouchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

1b. Retournez le bouchon et placez l'outil de coupe près du bord du joint de la feuille.



2. Appuyez pour faire un trou dans la feuille et déplacez l'outil de coupe sur le bord de la feuille pour continuer à couper la feuille.



3. Lorsque vous avez pris votre comprimé, remettez le bouchon et fermez le flacon.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, RINVOQ peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Consultez votre médecin ou demandez immédiatement une aide médicale si vous présentez des signes de :

- infection telle qu'un zona ou une éruption cutanée douloureuse avec des cloques (*Herpes zoster*) – fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- infection pulmonaire (pneumonie) pouvant provoquer un essoufflement, de la fièvre et une toux avec du mucus – fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- infection dans le sang (septicémie) – peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- réaction allergique (oppression thoracique, respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge, urticaire) – peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Autres effets secondaires

Consultez votre médecin si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants :

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- infections de la gorge et du nez
- acné

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- cancer de la peau non mélanome
- toux
- fièvre
- boutons de fièvre (*Herpes simplex*)
- maux de ventre (nausées)
- augmentation d'une enzyme appelée créatine kinase, révélée par des tests sanguins
- nombre faible de globules blancs dans les analyses de sang
- augmentation des taux de cholestérol (un type de graisse dans le sang), révélée par des tests
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques, révélée par des tests sanguins (signe de problèmes du foie)
- prise de poids
- inflammation (gonflement) des follicules pileux
- grippe
- anémie
- douleur au ventre (abdomen)
- fatigue (sensation de lassitude et de faiblesse inhabituelle)
- maux de tête
- urticaire
- infection des voies urinaires
- éruption cutanée
- sensation de « tête qui tourne » (vertiges)
- sensations vertigineuses

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- mycose dans la bouche (plaques blanches dans la bouche)
- augmentation des taux de triglycérides (un type de graisse) dans le sang, révélée par des tests
- diverticulite (inflammation douloureuse de petites poches au niveau de la paroi de l'intestin)
- perforation gastro-intestinale (un trou dans l'intestin)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver RINVOQ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette, l'étiquette et la boîte après EXP.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation en ce qui concerne la température.

À conserver dans l'emballage ou le flacon d'origine avec le bouchon hermétiquement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient RINVOQ

La substance active est l'upadacitinib.

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée

- Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, mannitol, acide tartrique, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
 - Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée

- Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 30 mg d'upadacitinib.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, mannitol, acide tartrique, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
 - Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée

- Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 45 mg d'upadacitinib.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, mannitol, acide tartrique, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
 - Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente RINVOQ et contenu de l'emballage extérieur

RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée

Les comprimés à libération prolongée RINVOQ 15 mg sont des comprimés violets, de forme oblongue, biconvexe, portant l'inscription « a15 » sur un côté.

Les comprimés sont fournis dans des plaquettes ou des flacons.

RINVOQ est disponible en boîtes contenant 28 ou 98 comprimés à libération prolongée ou dans des emballages multiples de 84 comprenant 3 boîtes, chacune contenant 28 comprimés à libération prolongée. Chaque plaquette calendaire contient 7 comprimés.

RINVOQ est disponible en flacons avec absorbeur d'humidité contenant 30 comprimés à libération prolongée, chaque boîte contient 1 flacon (boîte de 30 comprimés) ou 3 flacons (boîte de 90 comprimés).

RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée

Les comprimés à libération prolongée RINVOQ 30 mg sont des comprimés rouges, de forme oblongue, biconvexe, portant l'inscription « a30 » sur un côté.

Les comprimés sont fournis dans des plaquettes ou des flacons.

RINVOQ est disponible en boîtes contenant 28 ou 98 comprimés à libération prolongée. Chaque plaquette calendaire contient 7 comprimés.

RINVOQ est disponible en flacons avec absorbeur d'humidité contenant 30 comprimés à libération prolongée, chaque boîte contient 1 flacon (boîte de 30 comprimés) ou 3 flacons (boîte de 90 comprimés).

RINVOQ 45 mg comprimés à libération prolongée

Les comprimés à libération prolongée RINVOQ 45 mg sont des comprimés jaunes à jaunes mouchetés, de forme oblongue, biconvexe, portant l'inscription « a45 » sur un côté.

Les comprimés sont fournis dans des plaquettes ou des flacons.

RINVOQ est disponible en boîtes contenant 28 comprimés à libération prolongée. Chaque plaquette calendaire contient 7 comprimés.

RINVOQ est disponible en flacons avec absorbeur d'humidité contenant 28 comprimés à libération prolongée, chaque boîte contient 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

Fabricant

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italie

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel : +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel : +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel : 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel : +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel : +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel : +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél : +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel : +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Simi : +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel : +39 06 928921

Lietuva

AbbVie UAB
Tel : +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel : +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel : +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel : +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel : +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tél.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel : +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel : +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel : +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel : +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tél. : +358 (0)10 2411 200

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB

Tel : +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA

Tel : +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel : +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Des informations détaillées et à jour sur ce produit sont également disponibles en scannant le code QR inclus ci-dessous ou sur l'emballage externe avec un téléphone portable. Les mêmes informations sont également disponibles à l'URL suivante : www.rinvoq.eu.

Code QR à inclure

Pour écouter ou demander une copie de cette notice en <braille>, <gros caractères> ou <audio>, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'upadacitinib, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur les vertiges issues des rapports spontanés avec, dans la majorité des cas, une relation temporelle étroite, 18 cas avec un dechallenge positif et 1 cas avec un rechallenge positif et un effet de classe potentiel, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre l'upadacitinib et les vertiges est établie. Le PRAC conclut que l'information produit des produits contenant de l'upadacitinib doit être modifiée en conséquence.

Au vu des données disponibles sur les sensations vertigineuses issues des rapports spontanés comprenant des cas avec une relation temporelle étroite, 59 cas avec un dechallenge positif et 8 cas avec un rechallenge positif et un effet de classe potentiel, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre l'upadacitinib et les sensations vertigineuses est établie. Le PRAC conclut que l'information produit des produits contenant de l'upadacitinib doit être modifiée en conséquence.

Les données disponibles sur les cas de tuberculose rapportés dans les essais cliniques et des notifications spontanées suggèrent que des antécédents de tuberculose ou une exposition à la tuberculose sont un facteur de risque important de développer une tuberculose. Aussi, il est recommandé de modifier le texte dans les mesures additionnelles de réduction du risque (guide d'information à destination des professionnels de santé et Carte Patient) pour renforcer la mise en garde auprès des professionnels de santé et des patients.

Ayant revu les recommandations du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs des recommandations.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'upadacitinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'upadacitinib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.