

**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.

## **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.

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.

## **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.

## Spondylarthrite ankylosante

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.

### **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 spondylarthrite ankylosante

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 spondylarthrite ankylosante 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 30 mg une fois par jour peut être appropriée chez les patients ayant un fort retentissement de la maladie.
- Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à la dose de 15 mg une fois par jour.
- En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée.

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

##### 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.

### 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**

<b>Paramètres biologiques</b>	<b>Action</b>	<b>Recommandations de surveillance</b>
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	12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

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).

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

### *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 à la dose de 15 mg une fois par jour doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. L'upadacitinib à la dose de 30 mg une fois par jour n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. L'utilisation de l'upadacitinib chez les patients en insuffisance rénale terminale n'a pas été étudiée.

### *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 ou de spondylarthrite ankylosante 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**

### Médicaments immunosuppresseurs

L'association avec d'autres immunosuppresseurs puissants, tels que l'azathioprine, la ciclosporine, le tacrolimus, et les DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs de Janus kinases (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 ont été rapportés chez des patients recevant de l'upadacitinib. Parmi les infections opportunistes, la tuberculose, le zona multimétamérique, les candidoses buccales/oesophagiennes 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.

Comme il existe une incidence plus élevée d'infections chez les personnes âgées de 65 ans et plus, des précautions doivent être prises lors du traitement de cette population.

#### *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 inactivé pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé) et l'utilisation concomitante avec l'upadacitinib).

## Tumeurs malignes

Le risque de tumeurs malignes, y compris de lymphome, est augmenté chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeurs malignes, y compris de lymphome. Les données cliniques sont actuellement limitées et des études à long terme sont en cours.

Des tumeurs malignes ont été observées dans les études cliniques sur l'upadacitinib. Les risques et les bénéfices d'un traitement par l'upadacitinib doivent être pris en compte avant de commencer un traitement chez des patients ayant une tumeur maligne connue autre qu'un cancer de la peau non-mélanome traité avec succès ou lorsqu'il est envisagé de poursuivre un traitement avec l'upadacitinib chez des patients qui développent une tumeur maligne.

### *Cancer de la peau non-mélanome*

Des cancers de la peau non-mélanome ont été rapportés chez des patients traités avec l'upadacitinib. Un examen cutané périodique est recommandé pour les patients présentant un risque accru de cancer de la peau.

## 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  $\leq 1$  % 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).

## Diverticulite

Des cas de diverticulites ont été rapportés lors des études cliniques et depuis la-commercialisation. Les diverticulites peuvent entraîner une perforation gastro-intestinale. L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une diverticulose, en particulier chez les patients ayant un traitement chronique par des médicaments associés à une augmentation du risque de diverticulite : anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes et opioïdes. Les signes et symptômes abdominaux d'apparition récente doivent être évalués rapidement pour identifier précocement une diverticulite et éviter une perforation gastro-intestinale.

## Risque cardiovasculaire

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent un risque accru de troubles cardiovasculaires. Les facteurs de risque des patients traités avec l'upadacitinib (par ex., hypertension, hyperlipidémie) doivent être pris en charge dans le cadre des soins habituels.

## 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.

## Thromboembolie veineuse

Des cas de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK y compris l'upadacitinib. L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients à haut risque de TVP/EP. Les facteurs de risque à prendre en compte pour déterminer le risque de TVP/EP du patient comprennent l'âge élevé, l'obésité, un antécédent médical de TVP/EP, une intervention chirurgicale ou une immobilisation du patient. En cas d'apparition de signes cliniques de TVP/EP, le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu et les patients doivent être évalués rapidement et traités de manière appropriée.

## **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 et la clarithromycine). Dans une étude clinique, la coadministration 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 recevant un traitement chronique avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Des alternatives aux puissants inhibiteurs du CYP3A4 doivent être envisagées en cas d'utilisation sur le long terme.

#### *Co-administration avec des inducteurs du CYP3A4*

L'exposition à l'upadacitinib est diminuée en cas de coadministration avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la rifampine 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 rifampine (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 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 26 % de l'ASC et de la  $C_{max}$  du midazolam), ce qui indique que 30 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). Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les substrats du CYP3A, ni pour la rosuvastatine ou l'atorvastatine en cas de coadministration 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, le CYP2C19 ou le CYP2D6.

## **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 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **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 spondylarthrite ankylosante, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 2$  % 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 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 ( $\geq 2$  % 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) (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 %).

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 de 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 2 reposent sur les taux d'effets indésirables les plus élevés signalés avec RINVOQ 15 mg dans les essais cliniques sur les maladies rhumatismales et la dermatite atopique, ou avec RINVOQ 30 mg dans les essais cliniques sur la dermatite atopique. Lorsque des différences notables de fréquence ont été observées entre les indications, ces différences sont présentées dans les notes en dessous du tableau.

**Tableau 2. Effets indésirables**

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	Bronchite <sup>a,b</sup> Zona Herpès <sup>a</sup> Folliculite Grippe Infection des voies urinaires	Pneumonie Candidose buccale Diverticulite

Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypercholestérolémie <sup>b</sup>	Hypertriglycéridémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales <sup>a</sup> Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné <sup>c</sup>	Urticaire <sup>c</sup>	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Pyrexie	
Investigations		Augmentation de la CPK dans le sang Augmentation de l'ALAT <sup>b</sup> Augmentation de l'ASAT <sup>b</sup> Augmentation du poids	
Affections du système nerveux		Céphalées	
<p><sup>a</sup> Présentées par terme groupé</p> <p><sup>b</sup> Dans les essais sur la dermatite atopique, le nombre de bronchite, d'hypercholestérolémie, d'augmentation de l'ALAT et d'augmentation de l'ASAT a été « peu fréquent ».</p> <p><sup>c</sup> Dans les essais sur les maladies rhumatismales, le nombre a été « fréquent » pour l'acné et « peu fréquent » pour l'urticaire.</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 patient-année.

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 patient-année. 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 patient-année.

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)  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $1 \times 10^9$  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  $\text{NAN} < 1 \times 10^9$  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.

### *Spondylarthrite ankylosante*

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante 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 a été, 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 a été, 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 a été, 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 a été, 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 a été 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 a été 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 a été 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.

### 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.

### 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- $\gamma$ ). 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.

### 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.

### Etude sur un vaccin

L'influence de l'upadacitinib sur la réponse humorale suite à l'administration d'un vaccin inactivé pneumococcique polyosidique 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 3). 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 3 : Résumé des essais cliniques**

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



SELECT-BEYOND	bDMARD-RI <sup>c</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>En association avec des csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critère d'évaluation principal : faible activité de la maladie (DAS28-CRP) à la semaine 12</li> <li>• ACR20</li> <li>• Capacité fonctionnelle (HAQ-DI)</li> <li>• SF36 PCS</li> </ul>
<p>Abréviations : ACR20 (ou 50) = amélioration selon l'American College of Rheumatology <math>\geq 20</math> % (ou <math>\geq 50</math> %) ; 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><sup>a</sup> Les patients étaient naïfs de MTX ou n'avaient pas reçu plus de 3 doses hebdomadaires de MTX</p> <p><sup>b</sup> Les patients avaient une réponse inadéquate au MTX</p> <p><sup>c</sup> 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><sup>d</sup> 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 (&lt; 3 mois) ou s'ils devaient arrêter le traitement par bDMARDs à cause d'une intolérance.</p> <p><sup>e</sup> 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 4). 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 4). 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 4 : 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											
<b>LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% de patients)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt;2,6 (% de patients)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% de patients)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% de patients)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% de patients)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤10 (% de patients)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	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><sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>c</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>d</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>e</sup> multiplicité contrôlée p ≤ 0,001 comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX</p> <p><sup>f</sup> multiplicité contrôlée p ≤ 0,01 comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX</p> <p><sup>g</sup> qualitatif p ≤ 0,001 comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX</p> <p><sup>h</sup> qualitatif p ≤ 0,001 comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab</p> <p><sup>i</sup> qualitatif p ≤ 0,01 comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab</p> <p><sup>j</sup> qualitatif p &lt; 0,05 comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab</p> <p><sup>k</sup> qualitatif p ≤ 0,01 comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX</p>											

<sup>1</sup> qualitatif  $p < 0,05$  comparaison de l'upadacitinib par rapport au MTX  
 Note : Les données à 48 semaines proviennent de l'analyse complète par groupe randomisé utilisant l'imputation des Non Répondeurs

### 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 5). 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  $mTSS \leq 0$ ) 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 5 : Changements radiographiques**

Étude	SELECT EARLY Naïfs de MTX		SELECT COMPARE MTX-RI		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Score total de Sharp modifié, variation moyenne par rapport à l'inclusion</b>					
Semaine 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>g</sup>	0,1
Semaine 48	1,0	0,03 <sup>e</sup>	1,7	0,3 <sup>e</sup>	0,4
<b>Proportion de patients sans progression radiographique<sup>d</sup></b>					
Semaine 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
Semaine 48	74,3	89,9 <sup>e</sup>	74,1	86,4 <sup>e</sup>	87,9
Abréviations : ADA = adalimumab ; RI = répondeur inadéquate ; MTX = méthotrexate ; PBO = placebo ; UPA= upadacitinib					
<sup>a</sup> Toutes les données du placebo à la semaine 48 sont calculées par l'extrapolation linéaire					
<sup>b</sup> SELECT-EARLY					
<sup>c</sup> SELECT-COMPARE					
<sup>d</sup> Absence de progression définie par une variation du mTSS $\leq 0$					
<sup>e</sup> qualitatif $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX					
<sup>f</sup> multiplicité contrôlée $p \leq 0,01$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo ou au MTX					
<sup>g</sup> 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 6). 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 6 : Variation moyenne du HAQ-DI<sup>a,b</sup> 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 <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,i</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
Semaine 24 <sup>e</sup> /26 <sup>f</sup>	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-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

<sup>a</sup> Les données présentées sont des moyennes

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

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

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

<sup>i</sup> 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 7). 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 ( $\leq 1$  ou  $> 1$ ).

**Tableau 7 : 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
<b>ACR20, % de patients (IC à 95 %)</b>					
Semaine 12	36 (32 ; 41)	71 (66 ; 75) <sup>f</sup>	65 (61 ; 70)	24 (18 ; 30)	57 (50 ; 64)
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	35 (28 ; 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24 ; 42) <sup>d,e</sup>	
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)
<b>ACR50, % de patients (IC à 95 %)</b>					

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)
<b>ACR70, % de patients (IC à 95 %)</b>					
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)
<b>MDA, % de patients (IC à 95 %)</b>					
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) <sup>e</sup>	33 (29 ; 38)	3 (1 ; 5)	25 (19 ; 31) <sup>e</sup>
Semaine 56		45 (40 ; 50)	40 (35 ; 44)		29 (23 ; 36)
<b>Résolution des enthésites (LEI = 0), % de patients (IC à 95 %)<sup>a</sup></b>					
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) <sup>e</sup>	47 (42 ; 53)	15 (9 ; 21)	43 (34 ; 51)
Semaine 56		59 (53 ; 65)	54 (48 ; 60)		43 (34 ; 51)
<b>Résolution des dactylites (LDI = 0), % de patients (IC à 95 %)<sup>b</sup></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)
<b>PASI75, % de patients (IC à 95 %)<sup>c</sup></b>					
Semaine 16	21 (16 ; 27)	63 (56 ; 69) <sup>e</sup>	53 (46 ; 60)	16 (10 ; 22)	52 (44 ; 61) <sup>e</sup>
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)
<b>PASI90, % de patients (IC à 95 %)<sup>c</sup></b>					
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)
<p>Abréviations : ACR20 (ou 50 ou 70) = amélioration selon l'American College of Rheumatology <math>\geq 20</math> % (ou <math>\geq 50</math> % ou <math>\geq 70</math> %) ; ADA = adalimumab ; bDMARD = traitement de fond biologique ; RI = réponse inadéquate ; MDA = activité minimale de la maladie ; PASI75 (ou 90) = <math>\geq 75</math> % (ou <math>\geq 90</math> %) d'amélioration du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ; PBO = placebo ; UPA = upadacitinib</p> <p>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.</p> <p><sup>a</sup> 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)</p> <p><sup>b</sup> 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)</p> <p><sup>c</sup> Chez les patients ayant une surface corporelle atteinte par le psoriasis <math>\geq 3</math> % 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)</p> <p><sup>d</sup> critère d'évaluation principal</p> <p><sup>e</sup> multiplicité contrôlée p <math>\leq 0,001</math> comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo</p> <p><sup>f</sup> multiplicité contrôlée p <math>\leq 0,001</math> comparaison de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab (test de non-infériorité)</p>					

### 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 8). 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 8 : Changements radiographiques dans l'étude SELECT-PsA 1**

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

### *Spondylarthrite ankylosante*

L'efficacité et la sécurité 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 spondylarthrite ankylosante active définie par un score BASDAI  $\geq 4$  et un score du *Patient's Assessment of Total Back Pain*  $\geq 4$ . L'étude comprenait une période d'extension à long terme allant jusqu'à 2 ans.

SELECT-AXIS 1 était une étude de 14 semaines chez 187 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant une réponse inadéquate à au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), une intolérance ou une contre-indication aux AINS, et n'ayant pas eu de traitement antérieur par un 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.

### Réponse clinique

Dans l'étude SELECT-AXIS 1, 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 9). Une différence numérique entre les groupes de traitement a été observée à la semaine 2 et la réponse s'est maintenue jusqu'à la semaine 64.

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 et la valeur de la hsCRP à l'inclusion.

**Tableau 9 : Réponse clinique dans l'étude SELECT-AXIS 1**

Groupe de traitement	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
<b>ASAS40, % de patients (IC à 95 %)<sup>a</sup></b>		
Semaine 14	25,5 (16,7 ; 34,3)	51,6 (41,5 ; 61,8)
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	26,1 (12,6 ; 39,5) <sup>b,c</sup>	
<b>ASAS20, % de patients (IC à 95 %)<sup>a</sup></b>		
Semaine 14	40,4 (30,5 ; 50,3)	64,5 (54,8 ; 74,2) <sup>c</sup>
<b>ASAS Rémission Partielle, % de patients (IC à 95 %)</b>		
Semaine 14	1,1 (0,0 ; 3,1)	19,4 (11,3 ; 27,4) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % de patients (IC à 95 %)</b>		
Semaine 14	23,4 (14,8 ; 32,0)	45,2 (35,0 ; 55,3) <sup>d</sup>
<b>Variation par rapport à l'inclusion de l'ASDAS-CRP (IC à 95 %)</b>		
Semaine 14	-0,54 (-0,71 ; -0,37)	-1,45 (-1,62 ; -1,28) <sup>c</sup>
<b>ASDAS maladie inactive, % de patients (IC à 95 %)</b>		
Semaine 14	0	16,1 (8,7 ; 23,6) <sup>c</sup>



<b>ASDAS faible activité de la maladie, % de patients (IC à 95 %)<sup>f</sup></b>		
Semaine 14	10,6 (4,4 ; 16,9)	49,5 (39,3 ; 59,6) <sup>e</sup>
<b>ASDAS amélioration majeure, % de patients (IC à 95 %)</b>		
Semaine 14	5,3 (0,8 ; 9,9)	32,3 (22,8 ; 41,8) <sup>e</sup>
Abréviations : ASAS20 (ou ASAS40) = amélioration du score d'évaluation de la spondylarthrite $\geq 20$ % (ou $\geq 40$ %) ; ASDAS-CRP = score d'activité de la spondylarthrite ankylosante-protéine C réactive ; BASDAI = index d'activité de la spondylarthrite ankylosante ; PBO = placebo ; UPA= upadacitinib <sup>a</sup> Une réponse ASAS20 (ASAS40) est définie comme une amélioration $\geq 20$ % ( $\geq 40$ %) et une amélioration absolue par rapport à l'inclusion de $\geq 1$ ( $\geq 2$ ) unité(s) (valeurs allant de 0 à 10) dans $\geq 3$ 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 $\geq 1$ unité pour l'ASAS20 ou définie par une aggravation $> 0$ unité pour l'ASAS40). <sup>b</sup> critère d'évaluation principal <sup>c</sup> multiplicité contrôlée $p \leq 0,001$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo <sup>d</sup> multiplicité contrôlée $p \leq 0,01$ comparaison de l'upadacitinib par rapport au placebo <sup>e</sup> multiplicité non contrôlée de la comparaison <sup>f</sup> analyse post-hoc, multiplicité non contrôlée Pour les critères d'évaluation binaires, l'imputation des non-répondeurs a été utilisée pour les analyses à la semaine 14. Pour les critères d'évaluation continus, la variation moyenne de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion calculée en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées a été utilisée pour les analyses à la semaine 14.		

### *Capacité fonctionnelle*

A 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.

### *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. 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.

### *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)  $\geq 3$  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)  $\geq 16$  (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)  $\geq 10$  %, et un score hebdomadaire moyen  $\geq 4$  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 (sévère) 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 (sévère) 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  $\geq 4$  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 10).

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 10 : Résultats d'efficacité de l'upadacitinib**

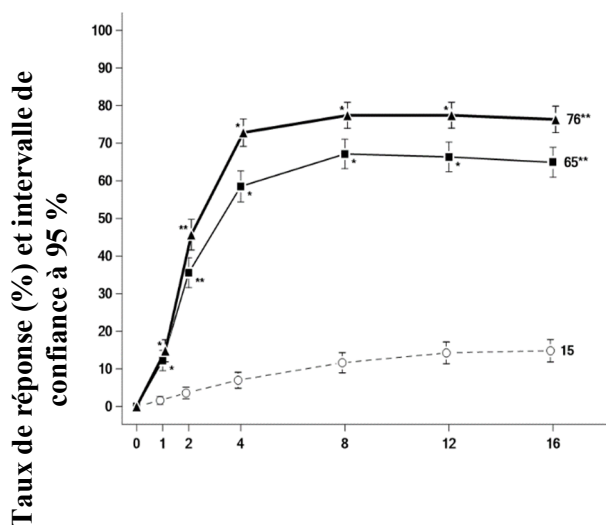
Étude	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + DCT	UPA 15 mg + DCT	UPA 30 mg + DCT
Nombre de sujets randomisés	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Critères d'évaluation à la semaine 16, % de répondeurs (IC à 95 %)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>ab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

Score NRS de prurit maximal <sup>c</sup> (amélioration ≥ 4 points)	12 (8,16)	52 <sup>d</sup> (46,58)	60 <sup>d</sup> (54,66)	9 (6,13)	42 <sup>d</sup> (36,48)	60 <sup>d</sup> (54,65)	15 (11,19)	52 <sup>d</sup> (46,58)	64 <sup>d</sup> (58,69)
<b>Critères d'évaluation précoces, % de répondeurs (IC à 95 %)</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (semaine 2)	4 (1,6)	38 <sup>d</sup> (32,44)	47 <sup>d</sup> (42,53)	4 (1,6)	33 <sup>d</sup> (27,39)	44 <sup>d</sup> (38,50)	7 (4,10)	31 <sup>d</sup> (26,36)	44 <sup>d</sup> (38,50)
Score NRS de prurit maximal (amélioration ≥ 4 points à la semaine 1) <sup>c,f</sup>	0 (0,1)	15 <sup>d</sup> (11,19)	20 <sup>d</sup> (15,24)	1 (0,2)	7 <sup>d</sup> (4,11)	16 <sup>d</sup> (11,20)	3 (1,5)	12 <sup>d</sup> (8,16)	19 <sup>d</sup> (15,24)
<p>Abréviations : UPA= upadacitinib (RINVOQ) ; PBO = placebo</p> <p>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.</p> <p><sup>a</sup> Sur la base du nombre de sujets randomisés.</p> <p><sup>b</sup> 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 ordinaire de 0 à 4.</p> <p><sup>c</sup> 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).</p> <p><sup>d</sup> Statistiquement significatif par comparaison avec le placebo, avec p &lt; 0,001.</p> <p><sup>e</sup> p &lt; 0,001 par comparaison avec le placebo, sans contrôle de la multiplicité.</p> <p><sup>f</sup> 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.</p>									

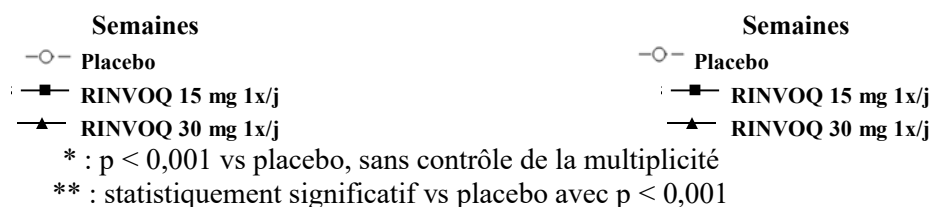
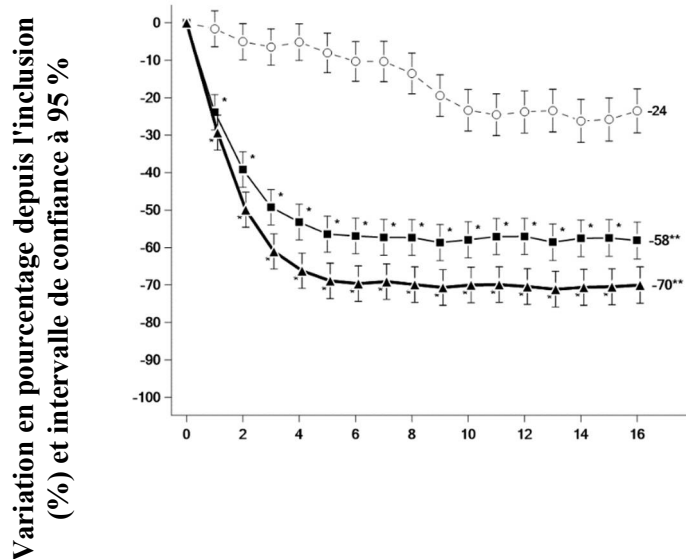
**Figure 1 : Pourcentage de patients obtenant une réponse EASI 75 et pourcentage moyen de changement par rapport à l'inclusion pour le score NRS de prurit maximal dans MEASURE**

## UP 1 et MEASURE UP 2

**Proportion de patients obtenant une réponse EASI 75**



**Changement moyen en pourcentage par rapport à l'inclusion pour le score NRS de prurit maximal**



Les effets du traitement dans les sous-groupes (poids, âge, sexe, origine ethnique et traitement systémique antérieur par immunosuppresseurs) concordent 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.

*Qualité de vie/résultats rapportés par les patients*

**Tableau 11 : 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
<b>% de répondeurs (IC à 95 %)</b>						
ADerm-SS Skin Pain (douleur cutanée) (amélioration ≥ 4 points) <sup>a</sup>	15 (10,20)	54 <sup>e</sup> (47,60)	63 <sup>e</sup> (57,69)	13 (9,18)	49 <sup>e</sup> (43,56)	65 <sup>e</sup> (59,71)
ADerm-IS Sleep (sommeil) (amélioration ≥ 12 points) <sup>a,b</sup>	13 (9,18)	55 <sup>e</sup> (48,62)	66 <sup>e</sup> (60,72)	12 (8,17)	50 <sup>e</sup> (44,57)	62 <sup>e</sup> (56,69)

DLQI 0/1 <sup>c</sup>	4 (2,7)	30 <sup>e</sup> (25,36)	41 <sup>e</sup> (35,47)	5 (2,7)	24 <sup>e</sup> (19,29)	38 <sup>e</sup> (32,44)
Score HADS anxiété < 8 et score HADS dépression < 8 <sup>d</sup>	14 (8,20)	46 <sup>e</sup> (37,54)	49 <sup>e</sup> (41,57)	11 (6,17)	46 <sup>e</sup> (38,54)	56 <sup>e</sup> (48,64)

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)  
Les patients ayant reçu un traitement médicamenteux de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.  
Les valeurs seuils indiquées correspondent à la différence minimale cliniquement importante (DMCI) et ont été utilisées pour déterminer la réponse.  
<sup>a</sup> Résultats présentés dans un sous-groupe de patients éligibles pour l'évaluation (patients avec un score d'évaluation > DMCI à l'inclusion)  
<sup>b</sup> L'ADerm-IS Sleep (sommeil) évalue les difficultés d'endormissement, l'impact sur le sommeil et les réveils nocturnes dus à la DA.  
<sup>c</sup> Résultats présentés dans un sous-groupe de patients éligibles pour l'évaluation (patients ayant un score DLQI > 1 à l'inclusion).  
<sup>d</sup> 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).  
<sup>e</sup> Statistiquement significatif par rapport au placebo avec p < 0,001.

### 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 12 : 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
<b>% de répondeurs (IC à 95 %)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Score NRS de prurit maximal <sup>c</sup> (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.

<sup>a</sup> Sur la base du nombre de sujets randomisés.

<sup>b</sup> Un répondeur a été défini comme un patient ayant un score vIGA-AD de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction  $\geq 2$  points sur une échelle ordinale de 0 à 4.

<sup>c</sup> Résultats présentés dans un sous-groupe de patients éligibles pour l'évaluation (patients ayant un score  $\geq 4$  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 menées 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 spondylarthrite et l'arthrite juvénile idiopathique) et de dermatite atopique (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur 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 coadministration 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 %). 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 monoxydation 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 [<sup>14</sup>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 m<sup>2</sup>), modérée (débit de filtration glomérulaire estimé de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et sévère (débit de filtration glomérulaire estimé de 15 à 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. La C<sub>max</sub> 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 après les schémas posologiques de 15 mg ou 30 mg une fois par jour. La dose recommandée est de 15 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

### 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<sub>max</sub> 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 ou de spondylarthrite ankylosante (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 spondylarthrite ankylosante et de dermatite atopique.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

L'upadacitinib, à des expositions (sur la base de l'ASC) environ 4 et 10 fois la dose clinique de 15 mg et 2 et 5 fois la dose clinique de 30 mg chez des rats mâles et femelles Sprague-Dawley, respectivement, n'a pas été cancérigène lors d'une étude de 2 ans sur la cancérigénicité menée avec les rats Sprague-Dawley. L'upadacitinib n'a pas été cancérigène dans le cadre d'une étude de cancérigénicité 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 21 fois (chez les mâles) et 43 fois (chez les femelles) la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 30 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 11 fois celles de l'exposition clinique à la DMRH de 30 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. A des expositions de 1,6 et 0,8 fois l'exposition clinique (basée sur l'ASC) aux doses respectives de 15 et 30 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 et 7,6 fois l'exposition clinique aux doses respectives de 15 et 30 mg (basée sur l'ASC). Aucune toxicité sur le développement n'a été observée à des expositions d'environ 0,15 fois (pour le rat) et à une exposition similaire chez le lapin à l'exposition à la DMRH de 30 mg. Dans une étude de développement pré/postnatal chez les rates gestantes, l'administration par voie orale de l'upadacitinib à des expositions environ 1,4 fois la DMRH de 30 mg n'a entraîné aucun effet sur la mère, aucun effet sur la parturition, la lactation ou le comportement de la mère et aucun effet sur la progéniture.

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.

L'administration d'upadacitinib à des rats Sprague-Dawley juvéniles (du jour 15 au jour 63 après la naissance) a entraîné des expositions et des effets pharmacologiques sur le système lymphoïde similaires à ceux observés chez des rats adultes. Aucun effet néfaste n'a été observé chez les rats juvéniles à des expositions (ASC) d'environ 9,4 et 4,8 fois les expositions aux doses cliniques de 15 mg et 30 mg, respectivement (sur la base des expositions de patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde).

## **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)

## **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

## **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.

## **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

## **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'évènements cardiovasculaires majeurs et de thromboembolie veineuse 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.
- La brochure destinée aux professionnels de la santé.
- La carte de surveillance du 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 :
- Texte pour les professionnels de santé pour informer les patients de l'importance de la carte de surveillance du 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 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 cardiovasculaires majeurs*
  - Information sur l'augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de maladies inflammatoires à médiation immunitaire et sur la nécessité de prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaire typiques (c'est-à-dire hypertension, hyperlipidémie) lors du traitement des patients
  - Information sur le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs pendant le traitement par l'upadacitinib

- 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
  - Information sur le risque de thromboembolie veineuse pendant le traitement par l'upadacitinib
  - 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.

## **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 lipides plasmatiques avec l'upadacitinib.
- Information sur la survenue d'eczéma herpétiforme chez des sujets traités par le placebo et des sujets traités par l'upadacitinib, avec des taux similaires dans les groupes 30 mg et 15 mg.
- 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).
- Rappel sur le fait que la dose de 15 mg est la dose recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

### **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.

Instructions pour accéder aux informations numériques à destination des professionnels de santé

Instructions sur l'endroit où signaler les effets indésirables

L'information du patient doit contenir :

- La notice d'information du patient
- La carte de surveillance du patient

La **carte de surveillance du 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 de surveillance du 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.
- Description de risques ciblés pour sensibiliser le patient et pour les professionnels de santé impliqués dans ses soins, notamment :
  - Élévation des lipides plasmatiques et nécessité d'un suivi et d'un traitement hypolipidémiant
  - 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.

**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](http://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**

rinvog 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](http://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**

rinvoq 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](http://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**

rinqvoq 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](http://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**

rinvoq 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](http://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**

rinvog 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 THERMOUSOUDÉS**

**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](http://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**

rinvoq 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](http://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**

rinvog 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](http://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**

rinvoq 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](http://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**

rinvoq 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 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 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](http://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**

rinvoq 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**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée RINVOQ 30 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
- Spondylarthrite ankylosante
- Dermatite atopique

##### 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.

#### Spondylarthrite ankylosante

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

RINVOQ peut aider à réduire les douleurs au 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.

## **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 (fièvre, transpiration ou frissons, essoufflement, peau chaude, rouge ou douloureuse ou plaies sur le corps, sensation de fatigue, toux, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou une envie d'uriner plus fréquente que d'habitude, mal de tête sévère avec cou raide), ou si vous avez déjà eu une infection qui revient sans cesse - 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 de contracter une nouvelle infection
- 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 herpès 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 un cancer - car votre médecin devra décider si vous pouvez toujours prendre RINVOQ
- vous présentez un risque élevé de développer un cancer de la peau, votre médecin peut vous recommander des mesures préventives, telles que des examens réguliers de la peau, pendant que vous prenez RINVOQ. Informez votre médecin si vous développez une nouvelle lésion ou de tout changement d'apparence d'une zone de la peau. Certains patients recevant RINVOQ ont développé des cancers de la peau
- vous avez des problèmes de cœur, une pression artérielle élevée, ou un taux de cholestérol élevé
- votre foie ne fonctionne pas aussi bien qu'il le devrait
- vous avez eu des caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) ou de vos poumons (embolie pulmonaire). Informez votre médecin en cas de jambe gonflée, douloureuse, de douleur dans la poitrine ou d'essoufflement, car cela peut être le signe de la présence de caillots sanguins dans les veines
- vous avez des problèmes rénaux
- vous avez eu une diverticulite (un type d'inflammation du gros intestin) (voir section 4).

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

- 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.

### **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 ou de spondylarthrite ankylosante. 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 ciclosporine et le tacrolimus)

- médicaments qui peuvent augmenter le risque 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) (voir section 4).

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**

RINVOQ n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **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 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.



## **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.

### **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.

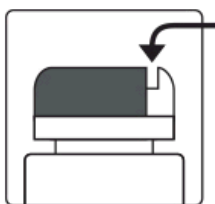
### **Si vous oubliez de prendre RINVOQ**

- 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.

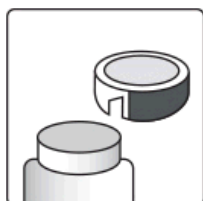
### **Si vous arrêtez de prendre RINVOQ**

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

## Comment ouvrir le flacon



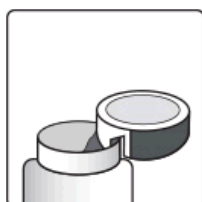
**Outil de coupe de feuille** - sur le bouchon du flacon



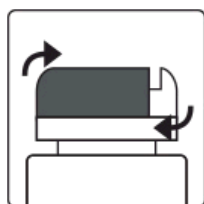
### 1. Comment percer la feuille

**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 d'infection tels que :

- un zona ou une éruption cutanée douloureuse avec des cloques (*Herpes zoster*) – fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- une infection pulmonaire (pneumonie) pouvant provoquer un essoufflement, de la fièvre et une toux avec du mucus – 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)

- 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

#### **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)

### **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).

### **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).

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel : +370 5 205 3023

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.:+359 2 90 30 430

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.:+36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel : +372 623 1011

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel : +43 1 20589-0

**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.  
Tel : +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel : +371 67605000

**Polska**

AbbVie Polska 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 Biofarmacevtska 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

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel : +46 (0)8 684 44 600

**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](http://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 CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles issues des études cliniques et des notifications spontanées sur les infections des voies urinaires, notamment des cas présentant une relation temporelle étroite, un *de-challenge* et/ou un rechallenge positif et au vu du mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre l'upadacitinib et les infections des voies urinaires est établie. Le PRAC a conclu que l'information sur le produit de l'upadacitinib devait être modifiée en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **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 des informations sur le produit.

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