1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter der Lösung zum Einnehmen enthält Upadacitinib-Hemihydrat, entsprechend 1 mg Upadacitinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Milliliter der Lösung zum Einnehmen enthält 0,3 mg Natriumbenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,0-3,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (polyartikulär rheumafaktorpositiv [RF+] oder -negativ [RF-], erweitert oligoartikulär) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht.

Tabelle 1 Upadacitinib-Dosis für Patienten ab zwei Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 bis < 20 kg	3 mg (3 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich
20 bis < 30 kg	4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich
≥ 30 kg	6 mg (6 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich oder 15 mg (eine 15-mg-Tablette) einmal täglich

RINVOQ Tabletten und RINVOQ Lösung zum Einnehmen sind nicht bioäquivalent. Daher sind die beiden Darreichungsformen nicht Milligramm für Milligramm austauschbar.

Behandlungsbeginn

Die Behandlung darf bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als 0,5 x 10^9 Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1 x 10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinwert (Hb) von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Behandlungsunterbrechung

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 2 beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 2 Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer ANC von < 1 x 10^9 Zellen/l unterbrochen werden und darf erst nach Anstieg der ANC über diesen Wert wieder begonnen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und dann spätestens zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung. Anschließend entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten.
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte bei einer ALC von < 0,5 x 10^9 Zellen/l unterbrochen werden	

	und darf erst nach Anstieg der ALC über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte bei einem Hb-Wert von < 8 g/dl unterbrochen werden und darf erst nach Anstieg des Hb über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Lebertransaminasen	Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Behandlung des Patienten.
Lipide	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	Bestimmung der Werte zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2). Upadacitinib ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden. Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und wird daher zur Behandlung dieser Patienten nicht empfohlen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Upadacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern, die weniger als 10 kg wiegen oder jünger als 2 Jahre sind, sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

RINVOQ Lösung zum Einnehmen wird zweimal täglich oral mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen. RINVOQ Lösung zum Einnehmen sollte mit dem mitgelieferten Flaschenadapter zum Einstecken und der oralen Dosierspritze verabreicht werden. Nachdem die Spritze am Adapter befestigt wurde, wird die Flasche umgedreht und das richtige Volumen aufgezogen. Der Flaschenadapter wird bei der ersten Verwendung in den Flaschenhals eingesetzt und sollte nach dem Einsetzen nicht entfernt werden.

Für Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung der RINVOQ Lösung zum Einnehmen verweisen Sie den Patienten oder die betreuende Person auf Abschnitt 7, „Gebrauchsanweisung" in der Packungsbeilage.

4.3 Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Upadacitinib sollte nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen:
- bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter;
- bei Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie Raucher oder ehemalige Langzeitraucher);
- bei Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen).

Anwendung bei Patienten ab 65 Jahren

In Anbetracht des in einer großen randomisierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer Januskinase(JAK)-Inhibitor) beobachteten erhöhten Risikos für MACE, maligne Erkrankungen, schwere Infektionen und Gesamtmortalität bei Patienten im Alter von 65 Jahren

und älter, sollte Upadacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter besteht bei 30 mg Upadacitinib einmal täglich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Daher beträgt die empfohlene Dosis für die Langzeitanwendung bei dieser Patientengruppe 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Immunsuppressiva

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Tacrolimus und biologischen DMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren wurde in klinischen Studien nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, wurden schwere Infektionen, darunter auch solche mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die am häufigsten unter Upadacitinib berichteten schwerwiegenden Infektionen umfassten Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8) und Cellulitis. Bei Patienten, die Upadacitinib erhalten haben, wurden Fälle von bakterieller Meningitis und Sepsis berichtet. Als opportunistische Infektionen wurden Tuberkulose, multidermatomaler Herpes zoster, orale/ösophageale Candidose und Kryptokokkose unter Upadacitinib-Behandlung berichtet.

Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei folgenden Patienten sollte Upadacitinib nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden:

- bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen
- bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose
- bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese
- bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder
- bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind.

Patienten sollten während und nach Behandlung mit Upadacitinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion, muss die Behandlung mit Upadacitinib unterbrochen werden. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Upadacitinib eine neue Infektion auftritt, sind unverzüglich einer für immungeschwächte Patienten angemessenen, vollständigen diagnostischen Abklärung zu unterziehen; eine entsprechende Antibiotikatherapie ist einzuleiten, die Patienten sind engmaschig zu überwachen und die Behandlung mit Upadacitinib ist zu unterbrechen, falls der Patient nicht auf die Antibiotikatherapie anspricht. Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Upadacitinib fortgesetzt werden.

Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an schwerwiegenden Infektionen beobachtet.

Da Infektionen bei älteren Patienten und bei Diabetikern häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Upadacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Tuberkulose

Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose(TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Die Konsultation eines in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arztes ist empfehlenswert, wenn entschieden werden soll, ob eine Anti-TB-Therapie im Einzelfall geeignet ist.

Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für Herpes zoster scheint bei Patienten japanischer Herkunft, die mit Upadacitinib behandelt werden, erhöht zu sein. Tritt bei einem Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib bis zum Abklingen der Infektion in Erwägung gezogen werden.

Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-C-Antikörper und Hepatitis-C-Virus-RNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Falls während der Behandlung mit Upadacitinib Hepatitis-B-Virus-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren.

Impfung

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Behandlung vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Upadacitinib wird nicht empfohlen. Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patienten entsprechend den aktuellen Impfleitlinien zu überprüfen und alle erforderlichen Impfungen nachzuholen; dazu zählt auch die prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster (siehe Abschnitt 5.1).

Maligne Erkrankung

Lymphome und andere maligne Erkrankungen wurden bei Patienten, die JAK-Inhibitoren einschließlich Upadacitinib erhielten, berichtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF-Inhibitoren) eine höhere Rate an malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphom und nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC) beobachtet.

Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an malignen Erkrankungen beobachtet.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sind, oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen) sollte Upadacitinib nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Nichtmelanomhautkrebs (NMSC)

NMSC wurde bei Patienten berichtet, die mit Upadacitinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Unter 30 mg Upadacitinib wurde eine höhere Rate an NMSC beobachtet als unter 15 mg Upadacitinib. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird bei allen Patienten empfohlen, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Hämatologische Anomalien

In klinischen Studien wurde bei ≤ 1 % der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von < 1 x 10^9 Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) von < 0,5 x 10^9 Zellen/l und ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, bei denen im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen eine ANC von < 1 x 10^9 Zellen/l, eine ALC von < 0,5 x 10^9 Zellen/l oder ein Hämoglobinwert von < 8 g/dl beobachtet wird, sollte mit der Behandlung nicht begonnen werden bzw. sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforationen

Fälle von Divertikulitis und gastrointestinalen Perforationen wurden in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Upadacitinib sollte bei Patienten mit Risiko für eine gastrointestinale Perforation mit Vorsicht angewendet werden (z. B. Patienten mit divertikulärer Erkrankung, mit Divertikulitis in der Anamnese oder Patienten, die nicht steroidale Antirheumatika [NSAR], Kortikosteroide oder Opioide anwenden). Patienten mit aktivem Morbus Crohn haben ein erhöhtes Risiko, eine intestinale Perforation zu entwickeln. Patienten mit neu auftretenden abdominalen Anzeichen und Symptomen sind zur frühzeitigen Erkennung einer Divertikulitis oder einer gastrointestinalen Perforation umgehend zu untersuchen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

In klinischen Studien zu Upadacitinib wurden Fälle von MACE beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Daher sollte Upadacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Lipide

Die Behandlung mit Upadacitinib war mit einem dosisabhängigen Anstieg der Lipidwerte verbunden. Es wurde ein Anstieg des Gesamtcholesterins, des Low-Density-Lipoproteins (LDL) und des High-Density-Lipoproteins (HDL) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen des LDL-Cholesterins ließen sich mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn senken, wobei die Evidenzlage begrenzt ist. Die Auswirkungen dieser Lipidwerterhöhungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht (zur Überwachung siehe Abschnitt 4.2).

Anstieg der Lebertransaminasen

Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Lebertransaminasen müssen vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten bestimmt werden. Es wird empfohlen, unverzüglich die Ursache der Leberwerterhöhungen zu ermitteln, um eine mögliche arzneimittelinduzierte Leberschädigung zu erkennen.

Falls im Rahmen von routinemäßigen Untersuchungen des Patienten ein ALT- oder AST-Anstieg beobachtet und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, sollte Upadacitinib abgesetzt werden, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Venöse Thromboembolie

In klinischen Studien zu Upadacitinib wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) beobachtet.
In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein weiterer JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängig höhere Rate an VTE, einschließlich TVT und LE, beobachtet.

Bei Patienten mit kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse“ und „Maligne Erkrankungen“) sollte Upadacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Upadacitinib mit Vorsicht angewendet werden. Zu den VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, gehören frühere VTE, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen müssen, Immobilisierung, die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie vererbte Gerinnungsstörungen. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Upadacitinib in regelmäßigen Abständen erneut untersucht werden, um Veränderungen des VTE-Risikos festzustellen. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sollten umgehend untersucht werden, und die Behandlung sollte bei Patienten mit Verdacht auf VTE unabhängig von der Dosis abgesetzt werden.

Netzhautvenenverschluss

Netzhautvenenverschluss wurde bei Patienten berichtet, die mit JAK-Inhibitoren, einschließlich Upadacitinib, behandelt wurden. Den Patienten sollte geraten werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen, falls bei ihnen Symptome auftreten, die auf einen Netzhautvenenverschluss hindeuten.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödem wurden bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, berichtet. Wenn eine klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Behandlung mit Upadacitinib abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Hypoglykämie bei Patienten, die wegen Diabetes behandelt werden

Es liegen Berichte über Hypoglykämie nach Beginn der Gabe von JAK-Inhibitoren, einschließlich Upadacitinib, bei Patienten vor, die eine Behandlung gegen Diabetes erhielten. Falls eine Hypoglykämie auftritt, kann eine Dosisanpassung der Antidiabetika erforderlich sein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natriumbenzoat
Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mg Natriumbenzoat pro ml.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib

Upadacitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Daher kann die Plasmaexposition von Upadacitinib durch Arzneimittel beeinflusst werden, die CYP3A4 stark hemmen oder induzieren.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin und Grapefruit) erhöht. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib und Ketoconazol zu einem Anstieg der C_{max} von Upadacitinib um 70 % und der AUC um 75 %. Upadacitinib-Tabletten 15 mg einmal täglich bzw. 3 mg, 4 mg oder 6 mg der Lösung zum Einnehmen zweimal täglich sind bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen. Nahrungsmittel oder Getränke, die Grapefruit enthalten, müssen während der Behandlung mit Upadacitinib vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenytoin) verringert, was zu einer abgeschwächten Wirkung von Upadacitinib führen kann. In einer klinischen Studie führte die Anwendung von Upadacitinib zusammen mit mehrfacher Gabe von Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Abnahme der C_{max} von Upadacitinib um ca. 50 % und der AUC um ca. 60 %. Veränderungen der Krankheitsaktivität von Patienten sollten überwacht werden, wenn Upadacitinib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird.

Methotrexat und den pH-Wert modifizierende Arzneimittel (z. B. Antacida oder Protonenpumpeninhibitoren) haben keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von Upadacitinib.

Potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Die mehrfache Anwendung von 30 mg oder 45 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine eingeschränkte Auswirkung auf die Plasmaexposition von Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) (Abnahme der AUC und C_{max} von Midazolam um 24–26 %), was darauf hindeutet, dass 30 mg oder 45 mg Upadacitinib einmal täglich einen schwachen induzierenden Effekt auf CYP3A haben kann. In einer klinischen Studie führte die mehrfache Anwendung von 30 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der AUC von Rosuvastatin um 33 % und von Atorvastatin um 23 % sowie einer Abnahme der C_{max} von Rosuvastatin um 23 %. Upadacitinib hatte keine relevante Auswirkung auf die C_{max} von Atorvastatin oder auf die Plasmaexposition von ortho-Hydroxy-Atorvastatin (hauptsächlicher aktiver Metabolit von Atorvastatin). Die mehrfache Anwendung von 45 mg Upadacitinib einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine begrenzte Zunahme der AUC und C_{max} von Dextromethorphan (sensitives CYP2D6-Substrat) um 30 % bzw. 35 % zur Folge, was darauf hindeutet, dass 45 mg Upadacitinib einmal täglich einen schwachen inhibitorischen Effekt auf CYP2D6 hat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten, CYP2D6-Substraten, Rosuvastatin oder Atorvastatin empfohlen.

Upadacitinib hat keine relevanten Auswirkungen auf die Plasmaexposition von Ethinylestradiol, Levonorgestrel, Methotrexat oder Arzneimitteln, die als Substrate von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 oder CYP2C19 metabolisiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen sind zu informieren, dass sie sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Upadacitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen und hatte bei Exposition *in utero* bei Rattenföten Auswirkungen auf die Knochen und bei Kaninchenföten Auswirkungen auf das Herz.

Upadacitinib ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Falls eine Patientin während der Behandlung mit Upadacitinib schwanger wird, sollten die werdenden Eltern über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Upadacitinib oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Upadacitinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Upadacitinib darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Upadacitinib verzichtet werden soll / die Behandlung mit Upadacitinib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Upadacitinib auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Upadacitinib kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, weil ein Schwindelgefühl und Drehschwindel bei der Behandlung mit RINVOQ auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den placebokontrollierten klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter 15 mg Upadacitinib (≥ 2 % der Patienten in mindestens einer der Indikationen mit der höchsten Rate der vorgestellten Indikationen) Infektionen der oberen Atemwege (19,5 %), Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut (8,6 %), erhöhte Alanintransaminase (4,3 %), Bronchitis (3,9 %), Übelkeit (3,5 %), Neutropenie (2,8 %), Husten (2,2 %), erhöhte Aspartattransaminase (2,2 %) und Hypercholesterinämie (2,2 %).

In den placebokontrollierten klinischen Studien zur atopischen Dermatitis waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (≥ 2 % der Patienten) unter 15 mg oder 30 mg Upadacitinib Infektionen der oberen Atemwege (25,4 %), Akne (15,1 %), Herpes simplex (8,4 %), Kopfschmerzen (6,3 %), eine Erhöhung der CPK im Blut (5,5 %), Husten (3,2 %), Follikulitis (3,2 %), Bauchschmerzen (2,9 %), Übelkeit (2,7 %), Neutropenie (2,3 %), Fieber (2,1 %) und Influenza (2,1 %).

In den placebokontrollierten klinischen Studien zur Einleitungs- und Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (≥ 3 % der Patienten) unter 45 mg, 30 mg oder 15 mg Upadacitinib Infektionen der oberen Atemwege (19,9 %), Fieber (8,7 %), eine Erhöhung der CPK im Blut (7,6 %), Anämie (7,4 %), Kopfschmerzen (6,6 %), Akne (6,3 %), Herpes zoster (6,1 %), Neutropenie (6,0 %), Ausschlag (5,2 %), Pneumonie (4,1 %), Hypercholesterinämie (4,0 %), Bronchitis (3,9 %), erhöhte Aspartattransaminase (3,9 %), Fatigue (3,9 %), Follikulitis (3,6 %), erhöhte Alanintransaminase (3,5 %), Herpes simplex (3,2 %) und Influenza (3,2 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil von Upadacitinib bei langfristiger Behandlung war bei allen Indikationen im Allgemeinen vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil in der placebokontrollierten Phase.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung mit Upadacitinib-Tabletten bei Erwachsenen und Jugendlichen. Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Die Häufigkeiten in Tabelle 3 basieren auf der jeweils höheren Rate der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit RINVOQ zu rheumati-

schen Erkrankungen (15 mg Tabletten), atopischer Dermatitis (15 mg und 30 mg Tabletten), Alopecia areata (15 mg und 30 mg Tabletten), Vitiligo (15 mg Tabletten), Colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg und 45 mg Tabletten) oder Morbus Crohn (15 mg, 30 mg und 45 mg Tabletten) berichtet wurden. Wenn zwischen den Indikationen deutliche Unterschiede in der Häufigkeit beobachtet wurden, sind diese in den Fußnoten unter der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege[a]	Bronchitis[a,b] Herpes zoster[a] Herpes simplex[a] Follikulitis Influenza Harnwegsinfektion Pneumonie[a,h]	Orale Candidose Divertikulitis Sepsis	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Nichtmelanozytärer Hautkrebs[f]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie[a] Neutropenie[a] Lymphopenie		
Erkrankungen des Immunsystems		Urtikaria[c,g]	Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen[a,e]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypercholesterinämie[a,b] Hyperlipidämie[a,b]	Hypertriglyzeridämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen[a,j] Schwindelgefühl		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Drehschwindel[a]		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen[a] Übelkeit	Gastrointestinale Perforation[i]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne[a,c,d,g]	Ausschlag[a]		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Samenverfärbung[l]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue Fieber Peripheres Ödem[a,k]		
Untersuchungen		CPK im Blut erhöht ALT erhöht[b] AST erhöht[b] Gewicht erhöht[g]		

[a] Dargestellt als gruppierter Begriff
[b] In Studien zu atopischer Dermatitis traten Bronchitis, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, erhöhte ALT- und erhöhte AST-Werte gelegentlich auf.
[c] In Studien zu rheumatologischen Erkrankungen traten Akne häufig und Urtikaria gelegentlich auf.
[d] In Studien zu Colitis ulcerosa trat Akne häufig auf.
[e] Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktische Reaktion und Angioödem
[f] Die meisten Ereignisse berichtet als Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome der Haut
[g] Bei Morbus Crohn traten Akne häufig und Urtikaria und erhöhtes Gewicht gelegentlich auf.
[h] Pneumonie trat bei Morbus Crohn häufig und in den anderen Indikationen gelegentlich auf.
[i] Häufigkeit basiert auf klinischen Studien zu Morbus Crohn.
[j] Kopfschmerzen traten sehr häufig in der Studie zur Riesenzellarteriitis auf.
[k] Häufigkeit basiert auf der Studie zur Riesenzellarteriitis.

[l] Berichte von Samenverfärbung, meist blau und seltener grün, traten überwiegend bei Patienten auf, die Upadacitinib zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn einnahmen. Die klinische Bedeutung der Samenverfärbung ist unbekannt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Rheumatoide Arthritis

Infektionen

In placebokontrollierten klinischen Studien, in denen Upadacitinib mit csDMARDs kombiniert wurde, betrug die Infektionsrate über einen Zeitraum von 12/14 Wochen im Upadacitinib-15-mg-Behandlungsarm 27,4 % gegenüber 20,9 % im Placeboarm. In Methotrexat(MTX)-kontrollierten Studien betrug die Infektionsrate über einen Zeitraum von 12/14 Wochen im Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib als Monotherapie 19,5 % gegenüber 24,0 % unter MTX. Insgesamt betrug die Langzeit-Infektionsrate unter 15 mg Upadacitinib in allen fünf klinischen Phase-III-Studien (2 630 Patienten) 93,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

In placebokontrollierten klinischen Studien, in denen Upadacitinib mit csDMARDs kombiniert wurde, betrug die Rate schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 12/14 Wochen im Upadacitinib-15-mg-Behandlungsarm 1,2 % gegenüber 0,6 % im Placeboarm. In MTX-kontrollierten Studien betrug die Rate schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 12/14 Wochen im Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib als Monotherapie 0,6 % gegenüber 0,4 % unter MTX. Insgesamt betrug die Langzeitrate schwerwiegender Infektionen unter 15 mg Upadacitinib in allen fünf klinischen Phase-III-Studien 3,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Die häufigste schwerwiegende Infektion war Pneumonie. Die Rate an schwerwiegenden Infektionen blieb unter Langzeitanwendung stabil.

Opportunistische Infektionen (außer Tuberkulose)

In placebokontrollierten klinischen Studien, in denen Upadacitinib mit csDMARDs kombiniert wurde, betrug die Rate opportunistischer Infektionen über einen Zeitraum von 12/14 Wochen im Upadacitinib-15-mg-Behandlungsarm 0,5 % gegenüber 0,3 % im Placeboarm. In MTX-kontrollierten Studien gab es über einen Zeitraum von 12/14 Wochen unter 15 mg Upadacitinib als Monotherapie keine Fälle opportunistischer Infektionen; im MTX-Kontrollarm lag die Rate opportunistischer Infektionen bei 0,2 %. Insgesamt betrug die Langzeitrate opportunistischer Infektionen unter 15 mg Upadacitinib in allen fünf klinischen Phase-III-Studien 0,6 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

Die Langzeitrate von Herpes zoster unter 15 mg Upadacitinib betrug in allen fünf klinischen Phase-III-Studien 3,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Die meisten Herpes-zoster-Ereignisse betrafen ein einzelnes Dermatom und waren nicht schwerwiegend.

Anstieg der Lebertransaminasen

In placebokontrollierten Studien, in denen Upadacitinib mit csDMARDs kombiniert wurde, wurden über einen Zeitraum von bis zu 12/14 Wochen bei 2,1 % bzw. 1,5 % der mit 15 mg Upadacitinib behandelten Patienten bei mindestens einer Bestimmung ein Anstieg der Alanintransaminase (ALT) und Aspartattransaminase (AST) von ≥ 3 x des oberen normalen Grenzwerts (*upper limit of normal*, ULN) beobachtet, verglichen mit 1,5 % bzw. 0,7 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Von den 22 Fällen eines Anstiegs der Lebertransaminasen waren die meisten asymptomatisch und vorübergehend.

In MTX-kontrollierten Studien wurden über einen Zeitraum von bis zu 12/14 Wochen bei 0,8 % bzw. 0,4 % der mit 15 mg Upadacitinib behandelten Patienten bei mindestens einer Bestimmung ein ALT- und AST-Anstieg von ≥ 3 x des ULN beobachtet, verglichen mit 1,9 % bzw. 0,9 % bei den mit MTX behandelten Patienten.

Das Muster und die Inzidenz der ALT-/AST-Anstiege blieben im zeitlichen Verlauf stabil; dies gilt auch für die Langzeit-Fortsetzungsstudien.

Anstiege der Lipidwerte

Die Behandlung mit 15 mg Upadacitinib war mit einem Anstieg der Lipidwerte assoziiert, einschließlich eines Anstiegs des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride, des LDL- und HDL-Cholesterins. Es gab keine Veränderung beim LDL/HDL-Quotienten. Der Anstieg wurde nach zwei bis vier Wochen Behandlung beobachtet und blieb unter Langzeittherapie stabil. Bei den Patienten in den kontrollierten Studien, deren Baselinewerte unterhalb der festgelegten Grenzen lagen, wurde in folgender Häufigkeit beobachtet, dass die Werte mindestens einmal innerhalb von 12/14 Wochen über den festgelegten Grenzen lagen (einschließlich Patienten mit einem einzelnen erhöhten Wert):

- Gesamtcholesterin ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 62 % unter 15 mg Upadacitinib vs. 31 % unter Placebo
- LDL-Cholesterin ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 42 % unter 15 mg Upadacitinib vs. 19 % unter Placebo
- HDL-Cholesterin ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 89 % unter 15 mg Upadacitinib vs. 61 % unter Placebo
- Triglyzeride > 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 25 % unter 15 mg Upadacitinib vs. 15 % unter Placebo

Kreatinphosphokinase

In placebokontrollierten Studien, in denen Upadacitinib mit csDMARDs kombiniert wurde, wurden über einen Zeitraum von bis zu 12/14 Wochen Anstiege der CPK-Werte beobachtet. CPK-Anstiege von > 5 x des ULN wurden über einen Zeitraum von 12/14 Wochen bei 1,0 % der Patienten im Upadacitinib-15-mg-Behandlungsarm und bei 0,3 % im Placeboarm beobachtet. Die meisten Anstiege von > 5 x des ULN waren vorübergehend und erforderten keinen Behandlungsabbruch. Die mittleren CPK-Werte stiegen bis

Woche 4 an, der mittlere Anstieg lag in Woche 12 bei 60 U/l und die Werte blieben danach, auch unter Langzeittherapie, auf dem höheren Wert stabil.

Neutropenie

In placebokontrollierten Studien, in denen Upadacitinib mit csDMARDs kombiniert wurde, kam es über einen Zeitraum von bis zu 12/14 Wochen bei 1,1 % der Patienten im Upadacitinib-15-mg-Behandlungsarm und bei < 0,1 % im Placeboarm bei mindestens einer Bestimmung zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl unter 1 x 10^9 Zellen/l. In klinischen Studien wurde die Behandlung bei einer ANC von < 1 x 10^9 Zellen/l unterbrochen (siehe Abschnitt 4.2). Die mittlere Neutrophilenzahl nahm über 4 bis 8 Wochen ab. Der Rückgang der Neutrophilenzahl blieb im Zeitverlauf auch unter Langzeittherapie stabil auf einem niedrigeren Wert als bei Baseline.

Psoriasis-Arthritis

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis unter 15 mg Upadacitinib dem Sicherheitsprofil bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Bei Patienten, die mit Upadacitinib in Kombination mit MTX behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Patienten unter Monotherapie eine höhere Rate an schwerwiegenden Infektionen (2,6 Ereignisse pro 100 Patientenjahre bzw. 1,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und an erhöhten Lebertransaminasewerten (ALT-Anstieg Grad 3 und höher bei 1,4 % bzw. 0,4 %) beobachtet.

Axiale Spondyloarthritis

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis unter 15 mg Upadacitinib dem Sicherheitsprofil bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Riesenzellarteriitis

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Riesenzellarteriitis unter 15 mg Upadacitinib dem allgemein bekannten Sicherheitsprofil von Upadacitinib.

Schwerwiegende Infektionen

In der placebokontrollierten klinischen Studie betrug die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 52 Wochen in dem Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib 5,7 % gegenüber 10,7 % unter Placebo. Die Langzeitrate von schwerwiegenden Infektionen betrug 5,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre im Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib und 10,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre im Placeboarm.

Opportunistische Infektionen (außer Tuberkulose)

In der placebokontrollierten klinischen Studie betrug die Häufigkeit der opportunistischen Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes zoster) über einen Zeitraum von 52 Wochen 1,9 % im Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib gegenüber 0,9 % unter Placebo. Die Langzeitrate der opportunistischen Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes zoster) betrug 1,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre im Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib und 1,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre im Placeboarm.

In der placebokontrollierten klinischen Studie betrug die Häufigkeit von Herpes zoster über einen Zeitraum von 52 Wochen 5,3 % im Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib gegenüber 2,7 % unter Placebo. Die Langzeitrate von Herpes zoster betrug 5,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre im Behandlungsarm mit 15 mg Upadacitinib und 3,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre im Placeboarm.

Atopische Dermatitis

Infektionen

In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien betrug die Infektionsrate über einen Zeitraum von 16 Wochen in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 39 % bzw. 43 % gegenüber 30 % unter Placebo. Die Langzeitrate von Infektionen betrug bis Woche 260 in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 82,6 bzw. 92,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

In placebokontrollierten klinischen Studien betrug die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 16 Wochen in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 0,8 % bzw. 0,4 % gegenüber 0,6 % unter Placebo. Die Langzeitrate schwerwiegender Infektionen betrug bis Woche 260 in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 2,2 bzw. 2,6 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

Opportunistische Infektionen (außer Tuberkulose)

In der placebokontrollierten Phase der klinischen Studien handelte es sich bei den am häufigsten berichteten opportunistischen Infektionen (mit Ausnahme von TB und Herpes zoster) um ein Ekzema herpeticatum. Die Häufigkeit von Ekzema herpeticatum über 16 Wochen betrug in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 0,7 % bzw. 0,8 % gegenüber 0,4 % unter Placebo. Die Langzeitrate der opportunistischen Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes zoster) betrug bis Woche 260 in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 1,7 bzw. 2,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Die Langzeitrate von Ekzema herpeticatum betrug bis Woche 260 in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 1,5 bzw. 1,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

Die Langzeitrate von Herpes zoster betrug bis Woche 260 in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 3,2 bzw. 5,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Die meisten Herpes-zoster-Ereignisse betrafen ein einzelnes Dermatom und waren nicht schwerwiegend.

Auffällige Laborwerte

Die dosisabhängigen Erhöhungen der ALT- und/oder AST-Werte (≥ 3 x ULN), Veränderungen der Lipidparameter, der CPK-Werte (> 5 x ULN) und der Neutropenie (ANC < 1 x 10^9 Zellen/l) im Zusammenhang mit der Upadacitinib-Behandlung waren vergleichbar mit den Beobachtungen in den klinischen Studien zu rheumatischen Erkrankungen.

In Studien zu atopischer Dermatitis wurde nach Woche 16 ein geringer Anstieg des LDL-Cholesterins beobachtet. Der Anstieg (Mittelwert) des LDL-Cholesterins im Vergleich zur Baseline war zu Woche 52 0,41 mmol/l für 15 mg Upadacitinib und 0,56 mmol/l für 30 mg Upadacitinib.

Alopecia areata

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Alopecia areata unter 15 mg und 30 mg Upadacitinib dem allgemein bekannten Sicherheitsprofil bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Es wurden keine neuen Ergebnisse zur Sicherheit beobachtet.

Vitiligo

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Vitiligo unter 15 mg Upadacitinib dem allgemein bekannten Sicherheitsprofil bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Es wurden keine neuen Ergebnisse zur Sicherheit beobachtet. Bei Patienten mit Vitiligo wurde eine höhere Inzidenz von Hypercholesterinämie unter 15 mg Upadacitinib (3,4 %) als unter Placebo (2,0 %) beobachtet.

Colitis ulcerosa

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei Patienten mit Colitis ulcerosa entsprach im Allgemeinen dem Sicherheitsprofil von Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Im Vergleich zur 8-wöchigen Einleitungsphase wurde bei einer 16-wöchigen Induktionsphase eine höhere Rate an Herpes zoster beobachtet.

Infektionen

In den placebokontrollierten Einleitungsstudien betrug die Infektionsrate über einen Zeitraum von 8 Wochen im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib 20,7 % gegenüber 17,5 % unter Placebo. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie betrug die Infektionsrate über einen Zeitraum von 52 Wochen in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 40,4 % bzw. 44,2 % gegenüber 38,8 % unter Placebo. Die Langzeitrate von Infektionen betrug unter 15 mg und 30 mg Upadacitinib 64,5 bzw. 77,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

In den placebokontrollierten Einleitungsstudien betrug die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 8 Wochen sowohl im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib als auch unter Placebo 1,3 %. In einer um 8 Wochen verlängerten Behandlung mit 45 mg Upadacitinib wurden keine weiteren schwerwiegenden Infektionen beobachtet. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie betrug die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 52 Wochen in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 3,6 % bzw. 3,2 % gegenüber 3,3 % unter Placebo. Die Langzeitrate schwerwiegender Infektionen betrug in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 3,0 bzw. 4,6 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Infektion in den Einleitungs- und Erhaltungsphasen war eine COVID-19-Pneumonie.

Opportunistische Infektionen (außer Tuberkulose)

In den placebokontrollierten Einleitungsstudien über einen Zeitraum von 8 Wochen betrug die Häufigkeit der opportunistischen Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes zoster) im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib 0,4 % gegenüber 0,3 % unter Placebo. In einer um 8 Wochen verlängerten Behandlung mit 45 mg Upadacitinib wurden keine weiteren opportunistischen Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes zoster) beobachtet. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie über einen Zeitraum von 52 Wochen betrug die Häufigkeit opportunistischer Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes zoster) in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 0,8 % bzw. 0,8 % gegenüber 0,8 % unter Placebo. Die Langzeitrate der opportunistischen Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes zoster) betrug in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 0,3 bzw. 0,6 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

In den placebokontrollierten Einleitungsstudien über einen Zeitraum von 8 Wochen betrug die Häufigkeit von Herpes zoster im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib 0,6 % gegenüber 0 % unter Placebo. Die Rate von Herpes zoster betrug über einen 16-wöchigen Behandlungszeitraum mit 45 mg Upadacitinib 3,9 %. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie über einen Zeitraum von 52 Wochen betrug die Häufigkeit von Herpes zoster in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 4,8 % bzw. 5,6 % gegenüber 0 % unter Placebo. Die Langzeitrate von Herpes zoster betrug in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 4,5 bzw. 7,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

Gastrointestinale Perforationen

In der placebokontrollierten Erhaltungsphase wurde eine gastrointestinale Perforation bei 1 Patienten, der mit Placebo (1,5 pro 100 Patientenjahre) und bei keinen Patienten, die mit 15 mg oder 30 mg Upadacitinib behandelt wurden, berichtet. In der Langzeit-Fortsetzungsstudie berichteten 1 Patient, der mit 15 mg Upadacitinib (0,1 pro 100 Patientenjahre) behandelt wurde, und 1 Patient, der mit 30 mg Upadacitinib (< 0,1 pro 100 Patientenjahre) behandelt wurde, Ereignisse.

Auffällige Laborwerte

In den klinischen Einleitungs- und Erhaltungsstudien waren Laborwertveränderungen in Form einer Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte (≥ 3 x ULN), Veränderungen der CPK-Werte (> 5 x ULN) und Neutropenie (ANC < 1 x 10^9 Zellen/l) im Zusammenhang mit der Upadacitinib-Behandlung generell vergleichbar mit den Beobachtungen in den klinischen Studien zu rheumatischen Erkrankungen und atopischer Dermatitis. Dosisabhängige Veränderungen dieser Laborparameter im Zusammenhang mit einer Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib wurden beobachtet.

In den placebokontrollierten Einleitungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen kam es bei 2,0 % der Patienten im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib und bei 0,8 % unter Placebo bei mindestens einer Messung zu einem Rückgang der Lymphozytenzahl unter 0,5 x 10^9 Zellen/l. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen kam es bei 1,6 % bzw. 1,2 % der Patienten im Behandlungsarm mit 15 mg bzw. 30 mg Upadacitinib und bei 0,8 % unter Placebo bei mindestens einer Messung zu einem Rückgang der Lymphozytenzahl unter 0,5 x 10^9 Zellen/l. In klinischen Studien wurde die Behandlung bei einer ALC < 0,5 x 10^9 Zellen/l unterbrochen (siehe Abschnitt 4.2). Während der Behandlung mit Upadacitinib wurden keine nennenswerten mittleren Veränderungen der Lymphozytenzahl beobachtet.

Nach 8 Wochen unter 45 mg Upadacitinib wurden Anstiege der Lipidwerte beobachtet, die unter der Langzeittherapie mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib im Allgemeinen stabil blieben. Bei den Patienten in den placebokontrollierten Einleitungsstudien, deren Baselinewerte unterhalb der festgelegten Grenzen lagen, wurde in folgender Häufigkeit beobachtet, dass die Werte mindestens einmal innerhalb von 8 Wochen über den festgelegten Grenzen lagen (einschließlich Patienten mit einem einzelnen erhöhten Wert):

- Gesamtcholesterin ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 49 % unter 45 mg Upadacitinib vs. 11 % unter Placebo
- LDL-Cholesterin ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 27 % unter 45 mg Upadacitinib vs. 9 % unter Placebo
- HDL-Cholesterin ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 79 % unter 45 mg Upadacitinib vs. 36 % unter Placebo
- Triglyzeride ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 6 % unter 45 mg Upadacitinib vs. 4 % unter Placebo

Morbus Crohn

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Morbus Crohn unter Upadacitinib dem bekannten Sicherheitsprofil von Upadacitinib.

Schwerwiegende Infektionen

In den placebokontrollierten Einleitungsstudien betrug die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 12 Wochen im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib 1,9 % gegenüber 1,7 % unter Placebo. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie betrug die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen über einen Zeitraum von 52 Wochen in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 3,2 % bzw. 5,7 % gegenüber 4,5 % unter Placebo. Die Langzeitrate schwerwiegender Infektionen betrug in den Behandlungsarmen mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib bei Patienten, die auf 45 mg Upadacitinib als Einleitungstherapie ansprachen, 5,1 bzw. 7,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Infektion in den Einleitungs- und Erhaltungsstudien waren gastrointestinale Infektionen.

Gastrointestinale Perforationen

Während des placebokontrollierten Zeitraums der klinischen Phase-III-Einleitungsstudien über 12 Wochen wurde eine gastrointestinale Perforation bei 1 Patienten (0,1 %), der mit 45 mg Upadacitinib behandelt wurde, und bei keinem Patienten, der Placebo er-

hielt, berichtet. Unter allen Patienten, die während der Einleitungsstudien mit 45 mg Upadacitinib (n = 938) behandelt wurden, wurde bei 4 Patienten (0,4 %) eine gastrointestinale Perforation berichtet.

In der placebokontrollierten Langzeit-Fortsetzungsstudie wurde eine gastrointestinale Perforation bei jeweils 1 Patienten, der mit Placebo (0,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), 15 mg Upadacitinib (0,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und 30 mg Upadacitinib (0,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) behandelt wurde, berichtet. Unter allen Patienten, die eine Notfallbehandlung mit 30 mg Upadacitinib (n = 336) erhielten, wurde während der Langzeitbehandlung bei 3 Patienten (0,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) eine gastrointestinale Perforation berichtet.

Auffällige Laborwerte

In den Einleitungs- und Erhaltungsstudien waren Laborwertveränderungen in Form einer Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte (≥ 3 x ULN), Veränderungen der CPK-Werte (> 5 x ULN), der Neutropenie (ANC < 1 x 10^9 Zellen/l) und der Lipidparameter im Zusammenhang mit der Behandlung mit Upadacitinib generell vergleichbar mit den Beobachtungen in den klinischen Studien zu rheumatischen Erkrankungen, atopischer Dermatitis und Colitis ulcerosa. Dosisabhängige Veränderungen dieser Laborparameter im Zusammenhang mit einer Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib wurden beobachtet.

In den placebokontrollierten Einleitungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen kam es bei 2,2 % der Patienten im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib und bei 2,0 % unter Placebo bei mindestens einer Messung zu einem Rückgang der Lymphozytenzahl unter 0,5 x 10^9 Zellen/l. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen kam es bei 4,6 % bzw. 5,2 % der Patienten im Behandlungsarm mit 15 mg bzw. 30 mg Upadacitinib und bei 1,8 % unter Placebo bei mindestens einer Messung zu einem Rückgang der Lymphozytenzahl unter 0,5 x 10^9 Zellen/l. In klinischen Studien wurde die Behandlung bei einer ALC < 0,5 x 10^9 Zellen/l unterbrochen (siehe Abschnitt 4.2). Während der Behandlung mit Upadacitinib wurden keine nennenswerten mittleren Veränderungen der Lymphozytenzahl beobachtet.

In den placebokontrollierten Einleitungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen kam es bei 2,7 % der Patienten im Behandlungsarm mit 45 mg Upadacitinib und bei 1,4 % unter Placebo bei mindestens einer Messung zu einem Rückgang der Hämoglobinkonzentration unter 8 g/dl. In der placebokontrollierten Erhaltungsstudie über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen kam es bei 1,4 % bzw. 4,4 % der Patienten im Behandlungsarm mit 15 mg bzw. 30 mg Upadacitinib und bei 2,8 % unter Placebo bei mindestens einer Messung zu einem Rückgang der Hämoglobinkonzentration unter 8 g/dl. In klinischen Studien wurde die Behandlung bei einer Hämoglobinkonzentration von < 8 g/dl unterbrochen (siehe Abschnitt 4.2). Während der Behandlung mit Upadacitinib wurden keine nennenswerten mittleren Veränderungen der Hämoglobinkonzentration beobachtet.

Ältere Patienten

Basierend auf den begrenzten Daten bei Patienten im Alter ab 65 Jahren mit atopischer Dermatitis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn war die Rate der Nebenwirkungen insgesamt unter der 30-mg-Dosis von Upadacitinib höher als unter der 15-mg-Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Es lagen keine Daten zu Patienten ab 65 Jahren mit schwerer Alopecia areata vor.

Von den 612 Patienten, die in den klinischen Phase-III-Studien zu Vitiligo behandelt wurden, waren 55 mindestens 65 Jahre alt; 36 von ihnen wurden in der placebokontrollierten Phase mit Upadacitinib 15 mg behandelt. Insgesamt waren die Raten schwerwiegender und schwerer Nebenwirkungen bei Patienten ab 65 Jahren zwischen den Gruppen mit Upadacitinib 15 mg und Placebo vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Insgesamt wurden 122 pädiatrische Patienten (2 bis < 18 Jahre) mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis in einer offenen, einarmigen Studie behandelt, was einer Exposition von 254,6 Patientenjahren entspricht; 113 dieser Patienten wurden mindestens ein Jahr lang mit Upadacitinib behandelt. Insgesamt entsprach das beobachtete Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die mit Upadacitinib behandelt wurden, dem bekannten Sicherheitsprofil von Upadacitinib.

Atopische Dermatitis

In den globalen Phase-III-Studien (n = 343) und den ergänzenden Teilstudien zu Jugendlichen (n = 198) wurden insgesamt 541 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis behandelt; davon erhielten 264 die 15-mg-Dosis und 265 erhielten die 30-mg-Dosis. Das Sicherheitsprofil von 15 mg und 30 mg Upadacitinib bei Jugendlichen war bis Woche 260 vergleichbar mit dem bei Erwachsenen. Die Langzeitrate von Hautpapillom als Nebenwirkung betrug bis Woche 260 im Behandlungsarm mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib 2,2 bzw. 3,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

Alopecia areata

Insgesamt wurden in den placebokontrollierten Phase-III-Studien 117 Jugendliche mit Alopecia areata im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg mit Upadacitinib behandelt; davon erhielten 62 die 15-mg-Dosis und 57 erhielten die 30-mg-Dosis. Das Sicherheitsprofil von Upadacitinib 15 mg und 30 mg bei Jugendlichen war vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

Vitiligo

In den Phase-III-Studien wurden insgesamt 52 Jugendliche mit Vitiligo im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg mit 15 mg Upadacitinib behandelt; davon erhielten 37 15 mg Upadacitinib in der placebokontrollierten Phase. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei jugendlichen Patienten mit Vitiligo unter 15 mg Upadacitinib dem allgemein bekannten Sicherheitsprofil bei jugendlichen Patienten mit atopischer Dermatitis. Es wurden keine neuen Ergebnisse zur Sicherheit beobachtet. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in der jugendlichen Population berichtet, die in der placebokontrollierten Phase mit Upadacitinib behandelt wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Upadacitinib wurde in klinischen Studien in Dosierungen eingesetzt, die in Bezug auf die AUC dosisäquivalent zu einer Dosierung von bis zu 60 mg einmal täglich als Retardtablette sind. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigerer Dosierung, und es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Etwa 90 % von Upadacitinib im systemischen Kreislauf werden innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung ausgeschieden (innerhalb des in klinischen Studien untersuchten Dosisbereichs). Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kommt, muss eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Januskinase(JAK)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AF03

Wirkmechanismus

Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler Januskinase(JAK)-Inhibitor. JAKs sind intrazelluläre Enzyme, die Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an einer Vielzahl von zellulären Prozessen, wie Entzündungsreaktionen, Hämatopoese und Immunüberwachung, beteiligt sind. Die JAK-Enzymfamilie umfasst vier Mitglieder – JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 –, die paarweise Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (*signal transducers and activators of transcription*, STATs) phosphorylieren und dadurch aktivieren. Diese Phosphorylierung moduliert wiederum die Genexpression und Zellfunktion. JAK1 ist für Signalwege von inflammatorischen Zytokinen von Bedeutung, während JAK2 für die Reifung von Erythrozyten wichtig ist und JAK3-Signale eine Rolle im Rahmen der Immunüberwachung und Lymphozytenfunktion spielen.

In humanzellbasierten Assays inhibiert Upadacitinib bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hemmung der durch IL-6 induzierten STAT3-Phosphorylierung und durch IL-7 induzierten STAT5-Phosphorylierung

Bei gesunden Probanden führte die Anwendung von Upadacitinib (Formulierung mit sofortiger Freisetzung) zu einer dosis- und konzentrationsabhängigen Hemmung der durch IL-6 (JAK1/JAK2) induzierten STAT3-Phosphorylierung und der durch IL-7 (JAK1/JAK3) induzierten STAT5-Phosphorylierung im Vollblut. Die maximale Hemmung wurde 1 Stunde nach Anwendung beobachtet und fiel bis zum Ende des Anwendungsintervalls wieder nahezu auf Baselinewerte ab.

Lymphozyten

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ging die Behandlung mit Upadacitinib mit einem geringen, vorübergehenden Anstieg der mittleren ALC-Werte von Baseline bis zu Woche 36 einher, der unter weiterer Behandlung allmählich auf Baseline- oder nahezu Baselinewerte zurückging.

hsCRP

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis war die Behandlung mit Upadacitinib bereits nach Woche 1 mit einer Abnahme des mittleren hsCRP-Spiegels gegenüber Baseline verbunden und diese Abnahme hielt unter weiterer Behandlung an.

Impfstoffstudien

Der Einfluss von Upadacitinib auf die humorale Antwort nach Verabreichung eines adjuvantierten rekombinanten Herpes-zoster-Glykoprotein-E-Impfstoffs wurde bei 93 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter stabiler Behandlung mit 15 mg Upadacitinib untersucht. 98 % der Patienten erhielten gleichzeitig Methotrexat. 49 % der Patienten erhielten orale Kortikosteroide bei Baseline. Der

primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit zufriedenstellendem humoralen Ansprechen, definiert als ≥ 4-facher Anstieg der Konzentration des Anti-Glykoprotein-E-Titers vor der Impfung in Woche 16 (4 Wochen nach der zweiten Impfung). Die Impfung der mit 15 mg Upadacitinib behandelten Patienten führte bei 79 von 90 (88 % [95 %-CI: 81,0; 94,5]) der Patienten in Woche 16 zu einem zufriedenstellenden humoralen Ansprechen.

Der Einfluss von Upadacitinib auf die humorale Antwort nach Verabreichung eines inaktivierten Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoffs (13-valent, adsorbiert) wurde bei 111 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter stabiler Behandlung mit 15 mg Upadacitinib (n = 87) oder 30 mg (n = 24) untersucht. 97 % der Patienten (n = 108) erhielten gleichzeitig Methotrexat. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit zufriedenstellendem humoralen Ansprechen, definiert als ≥ 2-facher Anstieg der Antikörperkonzentration gegenüber Baseline bis Woche 4 bei mindestens 6 der 12 Pneumokokken-Antigene (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F und 23F). Die Ergebnisse in Woche 4 zeigten bei 67,5 % (95 %-CI: 57,4; 77,5) bzw. 56,5 % (95 %-CI: 36,3; 76,8) der mit 15 mg bzw. 30 mg Upadacitinib behandelten Patienten ein zufriedenstellendes humorales Ansprechen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die Wirksamkeit von Upadacitinib bei pädiatrischen Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis basiert auf der expositionsentsprechenden Extrapolation der belegten Wirksamkeit von Upadacitinib bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis. Diese Daten werden durch die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib gestützt, die in einer multizentrischen, offenen, einarmigen Studie bei 122 pädiatrischen Patienten (2 bis < 18 Jahre) mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis untersucht wurden. Die Patientensubtypen der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Studienbeginn umfassten: polyartikulär rheumafaktornegativ (67,2 %), polyartikulär rheumafaktorpositiv (16,4 %), erweitert oligoartikulär (14,8 %) und systemische juvenile idiopathische Arthritis ohne systemische Manifestationen (1,6 %). Insgesamt hatten 22,1 % der Patienten zuvor eine Behandlung mit biologischen DMARDs erhalten. Insgesamt erhielten 36,9 % der Patienten zu Studienbeginn gleichzeitig Methotrexat. Anpassungen der Dosis von Methotrexat oder anderen Begleitmedikationen (z. B. Kortikosteroide, NSAIDs) waren während der Studie erlaubt. Alle Patienten erhielten für bis zu 156 Wochen einmal täglich Upadacitinib-Tabletten 15 mg oder zweimal täglich eine gewichtsbasierte äquivalente Upadacitinib-Lösung.

Klinisches Ansprechen

Der Anteil der Patienten, die in Woche 12 und Woche 48 ein Ansprechen zeigten, ist in Tabelle 4 dargestellt. Die Wirksamkeit war im Allgemeinen konsistent mit dem Ansprechen bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Tabelle 4 Klinisches Ansprechen

	Woche 12 N = 122	Woche 48 N = 122
Pädiatrisches ACR70-Ansprechen[a]	66,4 %	79,5 %
JADAS27-CRP Remission[b]	23,0 %	43,4 %

Abkürzungen:
[a] Pädiatrisches ACR70: Verbesserung um ≥ 70 % gemäß *paediatric American College of Rheumatology*
[b] JADAS27-CRP Remission: *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27 Joints* (Score zur Krankheitsaktivität bei juveniler Arthritis in 27 Gelenken), C-reaktives Protein, Remission; definiert als JADAS27-CRP ≤ 1
Die Ergebnisse für alle Endpunkte werden unter Verwendung der Non-Responder-Imputation berichtet.

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 15 mg Upadacitinib einmal täglich wurden in fünf randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 erfüllten, untersucht (siehe Tabelle 5). Patienten, die 18 Jahre und älter waren, konnten an den Studien teilnehmen. Das Vorliegen von mindestens 6 druckschmerzhaften und 6 geschwollenen Gelenken sowie der Nachweis einer systemischen Entzündung auf Basis der hsCRP-Erhöhung waren bei Baseline erforderlich. Vier Studien beinhalteten Langzeit-Fortsetzungsphasen von bis zu 5 Jahren und eine Studie (SELECT-COMPARE) beinhaltete eine Langzeit-Fortsetzungsphase von bis zu 10 Jahren.

Die primäre Analyse all dieser Studien umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis von Upadacitinib oder Placebo erhielten. Für kategoriale Endpunkte wurde die Non-Responder-Imputation angewendet.

In allen Phase-III-Studien war die Wirksamkeit, die mit 15 mg Upadacitinib einmal täglich beobachtet wurde, im Allgemeinen ähnlich der, die mit 30 mg Upadacitinib einmal täglich beobachtet wurde.

Tabelle 5 Zusammenfassung der klinischen Studien

Studientitel	Population (n)	Behandlungsarme	Wichtige Endpunkte
SELECT-EARLY	MTX-naiv[a] (947)	• 15 mg Upadacitinib • 30 mg Upadacitinib • MTX Monotherapie	• Primärer Endpunkt: klinische Remission (DAS28-CRP) zu Woche 24 • Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiologische Progression (mTSS)

			• Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR[b] (648)	• 15 mg Upadacitinib • 30 mg Upadacitinib • MTX Monotherapie	• Primärer Endpunkt: niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) zu Woche 14 • Klinische Remission (DAS28-CRP) • ACR20 • Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Morgensteifigkeit
SELECT-NEXT	csDMARD-IR[c] (661)	• 15 mg Upadacitinib • 30 mg Upadacitinib • Placebo In Kombination mit csD-MARDs	• Primärer Endpunkt: niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) zu Woche 12 • Klinische Remission (DAS28-CRP) • ACR20 • Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Geringe Krankheitsaktivität (CDAI) • Morgensteifigkeit • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR[d] (1 629)	• 15 mg Upadacitinib • Placebo • 40 mg Adalimumab In Kombination mit MTX	• Primärer Endpunkt: klinische Remission (DAS28-CRP) zu Woche 12 • Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) • ACR20 • Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) vs. Adalimumab • Radiologische Progression (mTSS) • Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Geringe Krankheitsaktivität (CDAI) • Morgensteifigkeit • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR[e] (499)	• 15 mg Upadacitinib • 30 mg Upadacitinib • Placebo In Kombination mit csD-MARDs	• Primärer Endpunkt: niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) zu Woche 12 • ACR20 • Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Abkürzungen: ACR20 (oder 50) = Verbesserung um ≥ 20 % (oder ≥ 50 %) gemäß *American College of Rheumatology*; bDMARD = biologisches DMARD; CRP = C-reaktives Protein; DAS28 = *Disease Activity Score 28* Gelenke; mTSS = modifizierter *Total-Sharp-Score*; csDMARD = konventionelles synthetisches DMARD; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; SF-36 PCS = körperliche Domäne des *short-form-36*-Gesundheitsfragebogens; CDAI = *Clinical Disease Activity Index*; FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Score*; IR = *inadequate responder* (Patient mit unzureichendem Ansprechen); MTX = Methotrexat; n = Anzahl randomisierter Patienten

[a] MTX-naive Patienten oder Behandlung mit höchstens drei wöchentlichen MTX-Dosen

[b] Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX

[c] Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs; Patienten mit vorheriger Behandlung mit höchstens einem bDMARD kamen infrage (max. 20 % der Anzahl an Studienteilnehmern insgesamt), wenn sie nur eine begrenzte Zeit (< 3 Monate) behandelt worden waren oder die Behandlung mit dem bDMARD wegen Unverträglichkeit abbrechen mussten.

[d] Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX; Patienten mit vorheriger Behandlung mit höchstens einem bDMARD (außer Adalimumab) kamen infrage (max. 20 % der Anzahl an Studienteilnehmern insgesamt), wenn sie nur eine begrenzte Zeit (< 3 Monate) behandelt worden waren oder die Behandlung mit dem bDMARD wegen Unverträglichkeit abbrechen mussten.

[e] Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegen mindestens ein bDMARD

Klinisches Ansprechen

Remission und niedrige Krankheitsaktivität

In den Studien erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patienten unter 15 mg Upadacitinib im Vergleich zu Placebo, MTX oder Adalimumab eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP ≤ 3,2) und eine klinische Remission (DAS28-CRP < 2,6) (Tabelle 6). Im Vergleich zu Adalimumab wurde in der Studie SELECT-COMPARE mit Upadacitinib nach 12 Wochen signifikant häufiger niedrige Krankheitsaktivität erreicht. Insgesamt wurden niedrige Krankheitsaktivität und klinische Remission über alle Patientenpopulatio-

nen hinweg mit und ohne MTX vergleichbar oft erreicht. Nach drei Jahren blieben 297 von 651 ursprünglich mit 15 mg Upadacitinib randomisierten Patienten (45,6 %) bzw. 111 von 327 ursprünglich mit Adalimumab randomisierten Patienten (33,9 %) in der Studie SELECT-COMPARE und 216 von 317 ursprünglich mit 15 mg Upadacitinib randomisierten Patienten (68,1 %) bzw. 149 von 315 ursprünglich mit MTX-Monotherapie randomisierten Patienten (47,3 %) in der Studie SELECT-EARLY. Bei den Patienten, die ihre ursprünglich zugewiesene Behandlung beibehielten, blieben die niedrige Krankheitsaktivität und die klinische Remission über 3 Jahre erhalten.

ACR-Ansprechen

In allen Studien erzielten mehr Patienten, die mit 15 mg Upadacitinib behandelt wurden, nach 12 Wochen ein ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechen als Patienten, die mit Placebo, MTX oder Adalimumab behandelt wurden (Tabelle 6). Bei allen Parametern war die Dauer bis zum Eintreten der Wirkung kurz, wobei höhere ACR20-Ansprechraten bereits nach 1 Woche verzeichnet wurden. Es wurde ein anhaltendes Ansprechen beobachtet (mit und ohne MTX) und die ACR20/50/70-Ansprechraten konnten bei den Patienten, die ihre ursprünglich zugewiesene Behandlung beibehielten, bis zu 3 Jahre aufrechterhalten werden.

Die Behandlung mit 15 mg Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs, führte zu einer Verbesserung bei allen ACR-Komponenten, einschließlich der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, der allgemeinen Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhGA) und den Patienten (PGA), des HAQ-DI, der Schmerzen und des hsCRP.

Tabelle 6 Ansprechen und Remission

Studie	SELECT-EARLY MTX-naiv		SELECT-MONO MTX-IR		SELECT-NEXT csDMARD-IR		SELECT-COMPARE MTX-IR			SELECT-BEYOND bDMARD-IR	
	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
Woche											
LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% der Patienten)											
12[a]/14[b]	28	53[g]	19	45[e]	17	48[e]	14	45[e,h]	29	14	43[e]
24[c]/26[d]	32	60[f]					18	55[g,h]	39		
48	39	59[g]						50[h]	35		
CR DAS28-CRP < 2,6 (% der Patienten)											
12[a]/14[b]	14	36[g]	8	28[e]	10	31[e]	6	29[e,h]	18	9	29[g]
24[c]/26[d]	18	48[e]					9	41[g,h]	27		
48	29	49[g]						38[i]	28		
ACR20 (% der Patienten)											
12[a]/14[b]	54	76[g]	41	68[e]	36	64[e]	36	71[e,j]	63	28	65[e]
24[c]/26[d]	59	79[g]					36	67[g,i]	57		
48	57	74[g]						65[i]	54		
ACR50 (% der Patienten)											
12[a]/14[b]	28	52[g]	15	42[g]	15	38[g]	15	45[g,h]	29	12	34[g]
24[c]/26[d]	33	60[e]					21	54[g,h]	42		
48	43	63[g]						49[i]	40		
ACR70 (% der Patienten)											
12[a]/14[b]	14	32[g]	3	23[g]	6	21[g]	5	25[g,h]	13	7	12
24[c]/26[d]	18	44[g]					10	35[g,h]	23		
48	29	51[g]						36[h]	23		
CDAI ≤ 10 (% der Patienten)											
12[a]/14[b]	30	46[g]	25	35[l]	19	40[e]	16	40[e,h]	30	14	32[g]
24[c]/26[d]	38	56[g]					22	53[g,h]	38		
48	43	60[g]						47[h]	34		

Abkürzungen: ACR20 (bzw. 50/70) = Verbesserung um ≥ 20 % (bzw. ≥ 50/70 %) gemäß *American College of Rheumatology*; ADA = Adalimumab; CDAI = *Clinical Disease Activity Index*; CR = *clinical remission* (klinische Remission); CRP = C-reaktives Protein; DAS28 = *Disease Activity Score 28* Gelenke; IR = *inadequate responder* (Patient mit unzureichendem Ansprechen); LDA = *low disease activity* (niedrige Krankheitsaktivität); MTX = Methotrexat; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib

[a] SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

[b] SELECT-MONOTHERAPY

[c] SELECT-EARLY

[d] SELECT-COMPARE

[e] Multiplizitätskontrolliert p ≤ 0,001 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX

[f] Multiplizitätskontrolliert p ≤ 0,01 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX

[g] nominal p ≤ 0,001 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX

[h] nominal p ≤ 0,001 Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab

[i] nominal p ≤ 0,01 Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab

[j] nominal p ≤ 0,05 Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab
[k] nominal p ≤ 0,01 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX
[l] nominal p ≤ 0,05 Upadacitinib im Vergleich zu MTX
Hinweis: Die 48-Wochen-Daten wurden im Full Analysis Set (FAS) jeweils in der bei Baseline durch Randomisierung zugewiesenen Gruppe analysiert. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation (NRI) imputiert.

Radiologisches Ansprechen

Die Hemmung der radiologischen Progression wurde anhand des modifizierten *Total-Sharp-Scores* (mTSS) und seiner Komponenten, dem Erosionsscore und dem Score für Gelenkspaltverengung in Woche 24/26 sowie in Woche 48 in den Studien SELECT-EARLY und SELECT-COMPARE untersucht.

Die Behandlung mit 15 mg Upadacitinib in Kombination mit MTX führte im Vergleich zu Placebo in der Studie SELECT-COMPARE und als Monotherapie im Vergleich zu MTX in der Studie SELECT-EARLY zu einer signifikant größeren Hemmung der radiologischen Progression (Tabelle 7). Die Daten vom Erosionsscore und vom Score für Gelenkspaltverengung waren konsistent mit den Gesamtscores. Der Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (mTSS-Veränderung ≤ 0) war in beiden Studien unter 15 mg Upadacitinib signifikant höher. Die Hemmung der radiologischen Progression blieb in beiden Studien bei den Patienten, die ihre ursprünglich zugewiesene Behandlung mit 15 mg Upadacitinib beibehielten, bis zur Woche 96 erhalten (basierend auf den verfügbaren Ergebnissen von 327 Patienten in der Studie SELECT-COMPARE und 238 Patienten in der Studie SELECT-EARLY).

Tabelle 7 Radiologische Veränderungen

Studie	SELECT-EARLY MTX-naiv		SELECT-COMPARE MTX-IR		
Behandlungsarm	MTX	UPA 15 mg	PBO[a]	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifizierter Total-Sharp-Score, mittlere Veränderung gegenüber Baseline					
Woche 24[b]/26[c]	0,7	0,1[f]	0,9	0,2[g]	0,1
Woche 48	1,0	0,03[e]	1,7	0,3[e]	0,4
Anteil der Patienten ohne radiologische Progression[d]					
Woche 24[b]/26[c]	77,7	87,5[f]	76,0	83,5[f]	86,8
Woche 48	74,3	89,9[e]	74,1	86,4[e]	87,9

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; IR = *inadequate responder* (Patient mit unzureichendem Ansprechen); MTX = Methotrexat; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib
[a] Alle Placebodaten in Woche 48 mittels linearer Extrapolation abgeleitet
[b] SELECT-EARLY
[c] SELECT-COMPARE
[d] Keine Progression definiert als mTSS-Veränderung ≤ 0
[e] nominal p ≤ 0,001 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX
[f] Multiplizitätskontrolliert p ≤ 0,01 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX
[g] Multiplizitätskontrolliert p ≤ 0,001 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Die Behandlung mit 15 mg Upadacitinib, in Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs, führte gemessen anhand des HAQ-DI zu einer signifikant größeren Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zu allen Vergleichspräparaten (siehe Tabelle 8). Die Verbesserung des HAQ-DI blieb bei den Patienten, die ihre ursprünglich zugewiesene Behandlung mit 15 mg Upadacitinib beibehielten, über drei Jahre erhalten, basierend auf den verfügbaren Ergebnissen der Studien SELECT-COMPARE und SELECT-EARLY.

Tabelle 8 Mittlere Veränderung des HAQ-DI gegenüber Baseline[a,b]

Studie	SELECT-EARLY MTX-naiv		SELECT-MONO MTX-IR		SELECT-NEXT csDMARD-IR		SELECT-COMPARE MTX-IR			SELECT-BEYOND BIO-IR	
Behandlungsarm	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 bei Baseline, Mittelwert	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Woche 12[c]/14[d]	-0,5	-0,8[h]	-0,3	-0,7[g]	-0,3	-0,6[g]	-0,3	-0,6[g,i]	-0,5	-0,2	-0,4[g]
Woche 24[e]/26[f]	-0,6	-0,9[g]					-0,3	-0,7[h,i]	-0,6		

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; IR = *inadequate responder* (Patient mit unzureichendem Ansprechen); MTX = Methotrexat; PBO = Placebo; UPA = Upadacitinib
[a] Daten angegeben als Mittelwerte
[b] *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*: 0 = bester Wert; 3 = schlechtester Wert; 20 Fragen; 8 Kategorien: Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Greifen, Festhalten und andere Tätigkeiten
[c] SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
[d] SELECT-MONOTHERAPY
[e] SELECT-EARLY
[f] SELECT-COMPARE
[g] Multiplizitätskontrolliert p ≤ 0,001 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX
[h] nominal p ≤ 0,001 Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX
[i] nominal p ≤ 0,01 Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab

In den Studien SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT und SELECT-COMPARE führte die Behandlung mit 15 mg Upadacitinib zu einer signifikant größeren Verbesserung der mittleren Dauer der Morgensteifigkeit im Vergleich zu Placebo oder MTX.

In den klinischen Studien erzielten die mit Upadacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo und MTX signifikante Verbesserungen der vom Patienten berichteten Lebensqualität, gemessen anhand der körperlichen Domäne des *short-form-36*-Gesundheitsfragebogens (SF-36). Außerdem berichteten Patienten, die mit Upadacitinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, von einer signifikanten Verbesserung bzgl. der Fatigue, gemessen anhand des *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für RINVOQ eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen idiopathischen Arthritis (einschließlich rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Spondyloarthritis und juveniler idiopathischer Arthritis) atopische Dermatitis, Alopecia areata, Vitiligo, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaexposition von Upadacitinib ist im gesamten therapeutischen Dosisbereich proportional zur Dosis. Innerhalb von 4 Tagen werden *Steady-State*-Konzentrationen im Plasma erreicht, wobei es nach mehrfacher Anwendung der Tablette einmal täglich zu einer minimalen Akkumulation kommt.

RINVOQ Tabletten und RINVOQ Lösung zum Einnehmen sind nicht bioäquivalent. Daher sind die beiden Darreichungsformen nicht Milligramm für Milligramm austauschbar (siehe Abschnitt 4.2).

Resorption

Nach oraler Verabreichung von 6 mg Upadacitinib Lösung zum Einnehmen wird Upadacitinib mit einer medianen T_{max} von 1 Stunde resorbiert. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Einnahme von Upadacitinib Lösung zum Einnehmen mit Nahrungsmitteln eine klinisch relevante Wirkung auf die Upadacitinib-Exposition hat. In klinischen Studien wurde Upadacitinib unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht (siehe Abschnitt 4.2). *In vitro* ist Upadacitinib ein Substrat für die Effluxtransporter P-gp und BCRP.

Verteilung

Upadacitinib wird zu 52 % an Plasmaproteine gebunden. Upadacitinib verteilt sich gleichermaßen auf Zellbestandteile von Plasma und Blut, wie das Blut-Plasma-Verhältnis von 1,0 zeigt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Upadacitinib wird durch CYP3A4 und möglicherweise in geringem Maße auch durch CYP2D6 vermittelt. Die pharmakologische Wirkung von Upadacitinib wird dem Grundmolekül zugeschrieben. In einer Humanstudie mit radioaktiv markiertem Wirkstoff entfielen 79 % der gesamten Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Upadacitinib, während der Hauptmetabolit (Produkt aus Monooxidation und nachfolgender Glucuronidierung) 13 % der gesamten Radioaktivität im Plasma ausmachte. Für Upadacitinib wurden keine aktiven Metaboliten identifiziert.

Elimination

Nach Anwendung einer Einzeldosis von [^{14}C]-Upadacitinib-Lösung mit sofortiger Freisetzung wurde Upadacitinib vorwiegend als unverändertes Grundmolekül im Urin (24 %) und im Stuhl (38 %) ausgeschieden. Etwa 34 % der Upadacitinib-Dosis wurden als Metaboliten ausgeschieden. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Upadacitinib beträgt 6 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die AUC von Upadacitinib war im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion bei Studienteilnehmern mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 60–89 ml/min/1,73 m^2) um 18 %, mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 30–59 ml/min/1,73 m^2) um 33 % und mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 15–29 ml/min/1,73 m^2) um 44 % höher. Die C_{max} von Upadacitinib war bei Studienteilnehmern mit normaler

und beeinträchtigter Nierenfunktion vergleichbar. Eine leichte oder mittelschwere Niereninsuffizienz hat keine klinisch relevante Auswirkung auf die Upadacitinib-Exposition (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Eine leichte (Child-Pugh A) und mittelschwere (Child-Pugh B) Leberinsuffizienz hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Upadacitinib. Die AUC von Upadacitinib war bei Studienteilnehmern mit leichter und mittelschwerer Leberinsuffizienz im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion um 28 % bzw. 24 % höher. Die C_{max} von Upadacitinib war im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion bei Studienteilnehmern mit leichter Leberinsuffizienz unverändert und bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberinsuffizienz um 43 % höher. Upadacitinib wurde bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberinsuffizienz nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik und *Steady-State*-Konzentrationen von Upadacitinib sind bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis, Alopecia areata oder Vitiligo vergleichbar. Die Dosierungsempfehlung bei Jugendlichen von 30 kg bis < 40 kg mit atopischer Dermatitis wurde mittels pharmakokinetischer Modellierung und Simulation von Populationen bestimmt. Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht < 40 kg mit atopischer Dermatitis vor.

Die Plasmaexposition von Upadacitinib ($C_{max,ss}$ und $AUC_{24,ss}$) bei pädiatrischen Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ist nach dem empfohlenen gewichtsbasierten pädiatrischen Dosierungsschema für Kinder voraussichtlich ähnlich zu der angestrebten Plasmaexposition bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die die empfohlene Dosierung bekommen.

Die Pharmakokinetik von Upadacitinib bei pädiatrischen Patienten < 2 Jahre oder mit einem Gewicht < 10 kg wurde nicht untersucht.

Die Pharmakokinetik von Upadacitinib wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn noch nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Upadacitinib bei Kindern (< 12 Jahre alt) mit atopischer Dermatitis, Alopecia areata oder Vitiligo wurde nicht untersucht.

Intrinsische Faktoren

Alter, Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit hatten bei erwachsenen Patienten keine klinisch relevante Auswirkung auf die Exposition von Upadacitinib.

Bei pädiatrischen Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis mit einem Baseline-Gewicht von 11 bis 114 kg nahm die Clearance von Upadacitinib mit zunehmendem Körpergewicht zu, was eine gewichtsbasierte Dosierung unterstützt (siehe Tabelle 1). Das Alter (im Bereich von 2 bis < 18 Jahren) hatte keinen zusätzlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib, nachdem der Effekt des Körpergewichts berücksichtigt wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Expositionen (basierend auf AUC), die bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten etwa 4- bzw. 10-mal höher waren als die klinische Dosis von 15 mg, 2- bzw. 5-mal höher als die klinische Dosis von 30 mg und 1,7- bzw. 4-mal höher als die klinische Dosis von 45 mg, war Upadacitinib in einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten nicht karzinogen. Upadacitinib war in einer 26-wöchigen Karzinogenitätsstudie an transgenen CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic-Mäusen nicht karzinogen.

Upadacitinib war auf Grundlage der Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests für Genmutationen und Chromosomenaberrationen weder mutagen noch genotoxisch.

In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung hatte Upadacitinib bei Expositionen (basierend auf AUC) von bis zu etwa dem 17- bzw. 34-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für Menschen (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 45 mg bei männlichen bzw. weiblichen Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität. In dieser Fertilitätsstudie mit Ratten wurden dosisabhängige Zunahmen der fetalen Resorptionen verbunden mit Postimplantationsverlusten auf die entwicklungstoxischen/teratogenen Wirkungen von Upadacitinib zurückgeführt. Bei Expositionen unter der klinischen Exposition (basierend auf der AUC) wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Postimplantationsverluste wurden bei einer Exposition, die das 9-Fache der klinischen Exposition bei der MRHD von 45 mg (basierend auf der AUC) betrug, beobachtet.

In Tierstudien zur embryonalen und fetalen Entwicklung war Upadacitinib sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen teratogen. Upadacitinib führte bei Ratten zu Anstiegen von Skelettmissbildungen beim 1,6-, 0,8- bzw. 0,6-Fachen der klinischen Exposition (basierend auf AUC) bei den 15-, 30- bzw. 45-mg-Dosen (MRHD). Bei Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Missbildungen beim 15-, 7,6- bzw. 6-Fachen der klinischen Exposition bei den 15-, 30- bzw. 45-mg-Dosen (basierend auf AUC) beobachtet.

Nach Verabreichung von Upadacitinib an laktierende Ratten war der zeitliche Verlauf der Konzentrationen von Upadacitinib in der Milch in der Regel parallel zu denjenigen im Plasma, wobei die Exposition in der Milch im Verhältnis zum mütterlichen Plasma et-

wa 30-fach höher war. Bei etwa 97 % des Upadacitinib-bezogenen Substanzmaterials in der Milch handelte es sich um das Grundmolekül Upadacitinib.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zitronensäure, wasserfrei
Gereinigtes Wasser
Natriumbenzoat
Natriumcitrat-Dihydrat
Sucralose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nicht verbrauchte Lösung zum Einnehmen 60 Tage nach dem ersten Öffnen der Flasche entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Lösung zum Einnehmen wird in HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss bereitgestellt.

Jede Flasche enthält 180 ml Lösung. Die Flasche ist in einem Karton mit einem Flaschenadapter zum Einstecken und einer oralen Dosierspritze (10 ml) mit Markierungen bei jedem Milliliter verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1404/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2024

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. SCHULUNGSMATERIAL

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes auf der Fachinformation mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse:

arzneimittelsuche.abbvie.de/results.html?q=rinvoq&nodeType=damSearchTag

LAB-10545