

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ® 15 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardtablette enthält Upadacitinib 0,5 H₂O, entsprechend 15 mg Upadacitinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Purpurfarbene längliche, bikonvexe Retardtabletten mit den Abmessungen 14 x 8 mm und der Prägung 'a15' auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, 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 der rheumatoiden Arthritis verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich.

Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als 500 Zellen/mm³, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1.000 Zellen/mm³ oder einem Hämoglobinspiegel 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 1 beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten ab 75 Jahren vor.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpas-

sung erforderlich. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2). Upadacitinib sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

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 und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

RINVOQ ist einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit zu einer beliebigen Uhrzeit einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- 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

Immunsuppressiva

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclo-

sporin, Tacrolimus und biologischen DMARDs oder anderen Januskinase(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 berichteten schwerwiegenden Infektionen, die unter Upadacitinib berichtet wurden, umfassten Pneumonie und Cellulitis (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die Upadacitinib erhalten haben, wurden Fälle von bakterieller Meningitis 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.

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 be-reist haben, oder
- bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind.

Tabelle 1. Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer ANC von < 1.000 Zellen/mm ³ unterbrochen werden und nach Anstieg der ANC über diesen Wert wieder begonnen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte bei einer ALC von < 500 Zellen/mm ³ unterbrochen werden und 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.	Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
Lebertransaminasen	Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.	
Lipide	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	

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.

Da Infektionen bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren häufiger auftreten, sollte Upadacitinib bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

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 unbehandeltem 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). 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 oder inaktivierten Impfstoffen 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.

Maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöhen. Es liegen derzeit nur begrenzte klinische Daten vor und Langzeitstudien laufen noch.

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Upadacitinib beobachtet. Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung ist vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung (außer erfolgreich behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs [non-melanoma skin cancer, NMSC]) oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen die Weiterführung der Behandlung mit Upadacitinib in Erwägung gezogen wird, vorzunehmen.

Nicht-Melanom-Hautkrebs

NMSCs wurden bei Patienten berichtet, die mit Upadacitinib behandelt wurden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs wird eine regelmäßige Hautuntersuchung empfohlen.

Hämatologische Anomalien

In klinischen Studien wurde bei $\leq 1\%$ der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) von $< 0,5 \times 10^9$ 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 $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC von $< 0,5 \times 10^9$ 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).

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Patienten, die mit Upadacitinib behandelt werden, sollten im Rahmen der Routinebehandlung Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) beachtet werden.

Lipide

Die Behandlung mit Upadacitinib war mit einem 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.

Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu bestimmen. 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

Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) wurden bei Patienten berichtet, die JAK-Inhibitoren, darunter Upadacitinib, erhielten. Upadacitinib sollte bei Patienten mit hohem Risiko für TVT/LE mit Vorsicht angewendet werden. Risikofaktoren, die beachtet werden sollten, um das TVT- und LE-Risiko eines Patienten einzuschätzen, beinhalten höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Anamnese, größere Operationen und längere Immobilisierung. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit Upadacitinib beendet und die Patienten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potentielle 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 und Clarithromycin) 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 ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen.

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 Prüfung 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.

Potentielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich (eine Dosis, die doppelt so hoch ist wie die empfohlene Dosis von Upadacitinib) bei gesunden Probanden hatte eine eingeschränkte Auswirkung auf die Plasmaexposition von Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) (Abnahme der AUC und C_{max} von Midazolam um 26 %), was darauf hindeutet, dass Upadacitinib 30 mg einmal täglich einen schwachen induzierenden Effekt auf CYP3A haben kann. In einer klinischen Studie führte die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg 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). Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten oder von 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, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten dazu aufgefordert werden, während der Behandlung und für 4 Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

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.

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege*		Pneumonie Herpes zoster Herpes simplex** Orale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypercholesterinämie	Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	
Untersuchungen		CPK im Blut erhöht ALT erhöht AST erhöht Gewicht erhöht	

* Infektionen der oberen Atemwege umfassen: akute Sinusitis, Laryngitis, Nasopharyngitis, Schmerzen im Oropharynx, Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, virale Infektion der oberen Atemwege
** Herpes simplex umfasst oralen Herpes.

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

Falls eine Patientin während der Behandlung mit Upadacitinib schwanger wird, sollen die 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 sollte 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 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (13,5%), Übelkeit (3,5%), Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut (2,5%) und Husten (2,2%). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus den Zulassungsstudien. Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 Upadacitinib 15 mg als Monotherapie 19,5 % gegenüber 24,0 % unter MTX. Insgesamt betrug die Langzeit-Infektionsrate unter Upadacitinib 15 mg 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 Upadacitinib 15 mg als Monotherapie 0,6 % gegenüber 0,4 % unter MTX. Insgesamt betrug die Langzeitrate schwerwiegender Infektionen unter Upadacitinib 15 mg 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.

Bei Patienten ≥ 75 Jahren war die Rate schwerwiegender Infektionen höher, wobei die Datenlage begrenzt ist.

Die Häufigkeit infektiöser Nebenwirkungen bei Upadacitinib im Vergleich zu Placebo betrug: 13,5 % vs. 9,5 % für Infektionen der oberen Atemwege; 0,5 % vs. 0,3 % für Pneumonie; 0,7 % vs. 0,2 % für Herpes zoster; 0,8 % vs. 0,5 % für Herpes simplex und 0,4 % vs. $< 0,1$ % für orale Candidose. Die meisten Herpes-zoster-Ereignisse betrafen ein einzelnes Dermatom und waren nicht schwerwiegend.

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 Upadacitinib 15 mg als Monotherapie keine Fälle opportunistischer Infektionen; im MTX-Kontrollarm lag die Rate opportunistischer Infektionen bei 0,2 %. Insgesamt betrug die Langzeitrate opportunistischer Infektionen unter Upadacitinib 15 mg in allen fünf klinischen Phase-III-Studien 0,6 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

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 Upadacitinib 15 mg behandelten Patienten bei mindestens einer Bestimmung ein Anstieg der Alanintransaminase (ALT) und Aspartattransaminase (AST) von $\geq 3 \times$ des oberen normalen Grenzwerts (upper limit of normal, ULN) beobachtet, verglichen mit 1,5 % bzw. 0,7 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die meisten Fälle eines Anstiegs der Lebertransaminasen waren 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 Upadacitinib 15 mg behandelten Patienten bei mindestens einer Bestimmung ein ALT- und AST-Anstieg von $\geq 3 \times$ 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 Upadacitinib 15 mg war mit einem dosisabhängigen 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 $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62 % unter Upadacitinib 15 mg vs. 31 % unter Placebo
- LDL-Cholesterin $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42 % unter Upadacitinib 15 mg vs. 19 % unter Placebo
- HDL-Cholesterin $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89 % unter Upadacitinib 15 mg vs. 61 % unter Placebo
- Triglyzeride $> 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25 % unter Upadacitinib 15 mg 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 $> 5 \times$ 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 $> 5 \times$ 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 1.000 Zellen/mm³. In klinischen Studien wurde die Behandlung bei einer ANC von < 1.000 Zellen/mm³ 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.

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-Ver-

hältnisses 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 Dosis äquivalent 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, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Januskinasen (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.

Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor. 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

Die Behandlung mit Upadacitinib ging 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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib 15 mg einmal täglich wurde 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 3). 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. Alle Studien beinhalteten Langzeit-Fortsetzungsphasen von bis zu 5 Jahren.

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

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

Klinisches Ansprechen:

Remission und niedrige Krankheitsaktivität

In den Studien erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patienten unter Upadacitinib 15 mg im Vergleich zu Placebo, MTX oder Adalimumab eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP $\leq 3,2$) und eine klinische Remission (DAS28-CRP $< 2,6$) (Tabelle 4 auf Seite 7). Im Vergleich zu Adalimumab wurde in der SELECT-COMPARE Studie mit Upadacitinib nach 12 Wochen signifikant häufiger niedrige Krankheitsaktivität erreicht. Insgesamt wurde niedrige Krankheitsaktivität und klinische Remission über alle Patientenpopulationen hinweg mit und ohne MTX vergleichbar oft erreicht.

ACR-Ansprechen

In allen Studien erzielten mehr Patienten, die mit Upadacitinib 15 mg behandelt wurden, nach 12 Wochen ein ACR20-, ACR50-

und ACR70-Ansprechen als Patienten, die mit Placebo, MTX oder Adalimumab behandelt wurden (Tabelle 4 auf Seite 7). 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 mindestens 1 Jahr lang aufrechterhalten werden.

Die Behandlung mit Upadacitinib 15 mg 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.

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 Upadacitinib 15 mg 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 5 auf Seite 8). 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 Upadacitinib 15 mg signifikant höher.

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Die Behandlung mit Upadacitinib 15 mg, 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 6 auf Seite 8).

In den Studien SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT und SELECT-COMPARE führte die Behandlung mit Upadacitinib 15 mg 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 wur-

Tabelle 3. Zusammenfassung der klinischen Studien

Studientitel	Population (n)	Behandlungsarme	Wichtige Endpunkte
SELECT-EARLY	MTX-naiv ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg MTX <p>Monotherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg MTX <p>Monotherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg Placebo <p>In Kombination mit csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Studientitel	Population (n)	Behandlungsarme	Wichtige Endpunkte
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Placebo Adalimumab 40 mg <p>In Kombination mit MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg Placebo <p>In Kombination mit csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> Primärer Endpunkt: niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) zu Woche 12 ACR20 Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) SF-36 PCS

Abkürzungen: ACR20 (oder 50) = Verbesserung um $\geq 20\%$ (oder $\geq 50\%$) 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

den, 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) 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 Ta-

gen werden *Steady-State*-Konzentrationen im Plasma erreicht, wobei es nach mehrfacher Anwendung einmal täglich zu einer minimalen Akkumulation kommt.

Resorption

Nach oraler Anwendung der Upadacitinib-Retardformulierung wird Upadacitinib mit einer mittleren T_{max} von 2 bis 4 Stunden resorbiert. Die Einnahme von Upadacitinib zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Upadacitinib-Exposition (AUC um 29 % und C_{max} um 39 % erhöht). In klinischen Studien wurde Upadacitinib unabhängig von den Mahlzeiten angewendet (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.

Metabolismus

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 [¹⁴C]-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 lag im Bereich von 9 bis 14 Stunden.

Niereninsuffizienz

Eine Niereninsuffizienz hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Upadacitinib. 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 m²) um 18 %, mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 30–59 ml/min/1,73 m²) um 33 % und mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 15–29 ml/min/1,73 m²) um 44 % höher. Die C_{max} von Upadacitinib war bei Studienteilnehmern mit normaler und beeinträchtigter Nierenfunktion vergleichbar.

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 von Upadacitinib wurde bei Kindern und Jugendlichen noch nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Intrinsische Faktoren

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

Tabelle 4. Ansprechen und Remission

Studie	SELECT-EARLY MTX-naïv		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,i}	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 ⁱ	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.

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, war Upadacitinib in einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten nicht karzinogen. Upadacitinib war in einer 26-wöchigen Karzinogenitätsstudie an trans-

genen 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.

Upadacitinib hatte in einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung nach Verabreichung von Dosen bis zu 50 mg/kg/Tag an männliche und bis zu 75 mg/kg/Tag an weibliche Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten. Dosisabhängige

Zunahmen der fötalen Resorptionen verbunden mit Postimplantationsverlusten bei 25 und 75 mg/kg/Tag in dieser Studie bei Ratten wurden den entwicklungsstoxischen/teratogenen Wirkungen von Upadacitinib zugeschrieben. Upadacitinib war sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen teratogen. In einer prä-/postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten gab es keine maternalen Auswirkungen, keine Auswirkungen auf Geburt, Milchproduktion oder das Verhalten der Mutter und keine Auswirkungen auf ihre Nachkommen.

Tabelle 5. Radiologische Veränderungen

Studie	SELECT-EARLY MTX-naiv		SELECT-COMPARE MTX-IR		
	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

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 etwa 30-fach höher war. Bei etwa 97 % des wirkstoffbezogenen Substanzmaterials in der Milch handelte es sich um die Muttersubstanz.

Weinsäure (Ph. Eur.)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Macrogol
 Talkum
 Titandioxid (E171)
 Eisen(II,III)-oxid (E172)
 Eisen(III)-oxid (E172)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
 Mikrokristalline Cellulose
 Hypromellose
 Mannitol (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

In der Original-Blisterpackung oder -Flasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polyethylen/Poly(chlortrifluoräthylen)//Aluminium-Blisterpackungen (Kalenderpackungen) in Packungen, die 28 oder 98 Retardtabletten enthalten, oder in Mehrfachpackungen, die 84 (3 Packungen mit 28) Retardtabletten enthalten.

HDPE-Flaschen mit Trockenmittel und Polypropylenverschluss im Umkarton, die 30 Retardtabletten enthalten.

Packungsgrößen: 1 Flasche (30 Retardtabletten) oder 3 Flaschen (90 Retardtabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
 Knollstraße
 67061 Ludwigshafen
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

Tabelle 6. 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	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Behandlungsarm											
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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt