

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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.

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 Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
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.	
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.	

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 Dosisanpassung 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, Ciclosporin, 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 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.

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 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). 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 ≤ 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) bedacht 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.

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

Falls eine Patientin während der Behandlung mit Upadacitinib schwanger wird, sollten 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.

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	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
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	
<p>* Infektionen der oberen Atemwege umfassen: akute Sinusitis, Laryngitis, Nasopharyngitis, Schmerzen im Oropharynx, Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, virale Infektion der oberen Atemwege</p> <p>** Herpes simplex umfasst oralen Herpes.</p>			

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 Langzeitrates 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 ≥ 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. 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 ≥ 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 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 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 1.000 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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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.

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 Monotherapie	<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 Monotherapie	<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 In Kombination mit csDMARDs	<ul style="list-style-type: none">• Primärer Endpunkt: niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) zu Woche 12• Klinische Remission (DAS28-CRP)• ACR20• Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ-DI)

			<ul style="list-style-type: none"> • SF-36 PCS • Geringe Krankheitsaktivität (CDAI) • Morgensteifigkeit • FACIT-F
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

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). 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). 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.

Tabelle 4. 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 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). 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.

Tabelle 5. 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 $p \leq 0,001$ Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX					
^f Multiplizitätskontrolliert $p \leq 0,01$ Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX					
^g Multiplizitätskontrolliert $\leq 0,001$ Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX					

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).

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
Behand- lungsarm											
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 ^c /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 $p \leq 0,001$ Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX

^h nominal $p \leq 0,001$ Upadacitinib im Vergleich zu Placebo oder MTX

ⁱ nominal $p \leq 0,01$ Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab

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 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) 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 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 [^{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 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.

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 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.

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 entwicklungstoxischen/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.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Mannitol (Ph.Eur.)
Weinsäure (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

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

6.2 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(chlortrifluorethylen)//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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Und

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NIEDERLANDE

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagementplan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von RINVOQ in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Programm zielt darauf ab, das Bewusstsein sowohl bei den Angehörigen von Gesundheitsberufen als auch bei den Patienten für die Risiken für schwere und opportunistische Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE und VTE und wie diese Risiken adressiert werden können zu erhöhen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem RINVOQ in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte und Patienten/Pflegepersonal, die RINVOQ voraussichtlich verordnen, abgeben oder anwenden werden, das folgende Schulungspaket erhalten:

Das **Schulungsmaterial für Ärzte** soll Folgendes enthalten:

- Fachinformation
- Informationsbroschüre für Ärzte
- Patientenpass (PAC)

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** muss die folgenden zentralen Elemente enthalten:

- Allgemeine Einleitung dazu, dass die Maßnahme für die Ärzte wichtige Informationen enthält, die das Gespräch mit den Patienten bei der Verordnung von Upadacitinib unterstützen.
- Die Broschüre informiert zudem über Maßnahmen, die ergriffen werden können, um das Risiko des Patienten im Hinblick auf die wichtigsten Sicherheitsaspekte von Upadacitinib zu verringern.
- Anweisung an die Ärzte, die Patienten über die Bedeutung des Patientenpasses zu informieren
- *Risiko für schwere und opportunistische Infektionen einschließlich TB*
 - Information über das Risiko von Infektionen während der Behandlung mit Upadacitinib
 - Einzelheiten, wie das Risiko von Infektionen reduziert werden kann, einschließlich spezifischer klinischer Maßnahmen (welche Laborparameter bei Therapiebeginn mit Upadacitinib eingehalten werden müssen, TB-Screening, Vervollständigen des Impfstatus des Patienten entsprechend der nationalen Leitlinien, sowie Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib, falls sich eine Infektion entwickelt)
 - Informationen zur Vermeidung von Lebendimpfstoffen (z.B. Zostavax) vor und während der Behandlung mit Upadacitinib
 - Einzelheiten zu den Anzeichen/Symptomen einer Infektion, die dem Patient bekannt sein sollten, so dass der Patient schnell medizinische Hilfe aufsuchen kann
- *Risiko für Herpes zoster*
 - Information über das Risiko für Herpes zoster während der Behandlung mit Upadacitinib
 - Einzelheiten zu den Anzeichen/Symptomen einer Infektion, die dem Patienten bekannt sein sollten, so dass der Patient schnell medizinische Hilfe aufsuchen kann
- *Risiko für Geburtsfehler*
 - Informationen zu Teratogenität von Upadacitinib bei Tieren
 - Einzelheiten, wie das Risiko der Gefährdung während der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter reduziert werden kann: Upadacitinib ist während

der Schwangerschaft kontraindiziert; Frauen im gebärfähigen Alter müssen sowohl während der Behandlung als auch bis zu vier Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und die Patientinnen werden aufgefordert, unverzüglich den Arzt zu informieren, wenn sie vermuten schwanger zu sein oder die Schwangerschaft bestätigt wurde.

- *Risiko für MACE*
 - Information über das erhöhte Risiko für MACE bei RA-Patienten und die Notwendigkeit, typische kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bei der Behandlung von RA-Patienten zu berücksichtigen
 - Information über das Risiko für MACE während der Behandlung mit Upadacitinib
 - Information über das Risiko für Hyperlipidämie während der Behandlung mit Upadacitinib
 - Details zur Überwachung der Lipidwerte und der Behandlung von erhöhten Lipidwerten entsprechend der medizinischen Guidelines
- *Risiko für VTE*
 - Beispiele für Risikofaktoren, die einen Patienten möglicherweise einem erhöhten Risiko für VTE aussetzen und bei denen während der Behandlung mit Upadacitinib Vorsicht angebracht ist
 - Information über das Risiko für VTE während der Behandlung mit Upadacitinib
 - Information über die Erfordernisse die Behandlung mit Upadacitinib zu unterbrechen, und einer angemessenen Behandlung der VTE falls sich klinische Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie entwickeln.
- Anweisungen für den Zugriff auf digitale Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Anweisungen zur Meldung von UEs

Das Informationspaket für Patienten soll folgendes enthalten:

- Packungsbeilage
- Patientenpass
- Der **Patientenpass** muss die folgenden zentralen Elemente enthalten:
 - Kontaktdaten des Upadacitinib verordnenden Arztes
 - Hinweis, dass der Patient den Patientenpass jederzeit mit sich führen und den Angehörigen von Gesundheitsberufen, die an seiner Behandlung beteiligt sind (d. h. andere Ärzte als der Upadacitinib verordnende Arzt, Mitarbeiter in der Notaufnahme usw.), zeigen muss
 - Beschreibung der Anzeichen/Symptome von Infektionen, auf die der Patient achten muss, so dass er medizinische Hilfe beim Arzt einholen kann:
 - Absatz zur Information von Patienten und Angehörigen von Gesundheitsberufen über das Risiko von Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Upadacitinib
 - Beschreibung spezifischer Risiken, um das Bewusstsein der Patienten und der an der Versorgung beteiligten Angehörigen von Gesundheitsberufen zu erhöhen, darunter:
 - Erhöhung der Plasmalipide und Notwendigkeit einer Überwachung und Lipid senkenden Behandlung
 - Erinnerung, dass Verhütungsmethoden angewendet werden müssen, dass Upadacitinib in der Schwangerschaft kontraindiziert ist und dass der Arzt informiert werden muss, wenn während der Behandlung mit Upadacitinib eine Schwangerschaft eintritt
 - Beschreibung der Anzeichen/Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, die dem Patienten bekannt sein sollten, so dass der Patient medizinische Hilfe beim Arzt einholen kann

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Blisterpackung (Einzelpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ 15 mg Retardtabletten
Upadacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Tabletten nicht zerkauen, zerstoßen oder zerbrechen. Tabletten im Ganzen schlucken.

QR-Code einfügen.

Besuchen Sie die Internetseite www.rinvoq.eu, um weitere Informationen und Hilfestellungen zur Anwendung von RINVOQ zu erhalten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1404/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rinvog

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für Mehrfachpackung mit 84 Tabletten (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ 15 mg Retardtabletten
Upadacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 84 (3 Packungen mit jeweils 28) Retardtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Tabletten nicht zerkauen, zerstoßen oder zerbrechen. Tabletten im Ganzen schlucken.

QR-Code einfügen.

Besuchen Sie die Internetseite www.rinvoq.eu, um weitere Informationen und Hilfestellungen zur Anwendung von RINVOQ zu erhalten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1404/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rinqo

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Innenverpackung der Mehrfachpackung mit 84 Tabletten (ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ 15 mg Retardtabletten
Upadacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Retardtabletten
Teil einer Mehrfachpackung – Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Tabletten nicht zerkauen, zerstoßen oder zerbrechen. Tabletten im Ganzen schlucken.

QR-Code einfügen.

Besuchen Sie die Internetseite www.rinvoq.eu, um weitere Informationen und Hilfestellungen zur Anwendung von RINVOQ zu erhalten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1404/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rinvov

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton mit 98 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ 15 mg Retardtabletten
Upadacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

98 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Tabletten nicht zerkauen, zerstoßen oder zerbrechen. Tabletten im Ganzen schlucken.

QR-Code einfügen.

Besuchen Sie die Internetseite www.rinvoq.eu, um weitere Informationen und Hilfestellungen zur Anwendung von RINVOQ zu erhalten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1404/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rinqo

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Innenverpackung mit 49 Tabletten (für die Packung mit 98 Tabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ 15 mg Retardtabletten
Upadacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

49 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Tabletten nicht zerkauen, zerstoßen oder zerbrechen. Tabletten im Ganzen schlucken.

QR-Code einfügen.

Besuchen Sie die Internetseite www.rinvoq.eu, um weitere Informationen und Hilfestellungen zur Anwendung von RINVOQ zu erhalten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1404/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rinvog

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ 15 mg Retardtabletten
Upadacitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo Di Mi Do Fr Sa So

PC

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Flasche - Äußere Faltschachtel (30er und 90er Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ 15 mg Retardtabletten
Upadacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten
90 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**Die Tabletten nicht zerkauen, zerstoßen oder zerbrechen. Tabletten im Ganzen schlucken.
Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.**

QR-Code einfügen.

Besuchen Sie die Internetseite www.rinvoq.eu, um weitere Informationen und Hilfestellungen zur Anwendung von RINVOQ zu erhalten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Original-Flasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rinvog

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Flaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RINVOQ 15 mg Retardtabletten
Upadacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**Die Tabletten nicht zerkauen, zerstoßen oder zerbrechen. Tabletten im Ganzen schlucken.
Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.**

Wichtige Information – hier öffnen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Original-Flasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

RINVOQ 15 mg Retardtabletten Upadacitinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist RINVOQ und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von RINVOQ beachten?
3. Wie ist RINVOQ einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist RINVOQ aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist RINVOQ und wofür wird es angewendet?

RINVOQ enthält den Wirkstoff Upadacitinib. Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Januskinase-Hemmer (JAK-Inhibitoren), die Entzündungen verringern.

RINVOQ wird zur Behandlung von Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis angewendet. Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine Erkrankung, die Gelenkentzündungen verursacht. Wenn Sie an mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis erkrankt sind, erhalten Sie meist zunächst andere Arzneimittel, eines davon ist üblicherweise Methotrexat. Wenn diese Arzneimittel nicht ausreichend wirken, kann zur Behandlung Ihrer rheumatoiden Arthritis RINVOQ entweder allein oder in Kombination mit Methotrexat verordnet werden.

RINVOQ wirkt, indem es die Aktivität eines Enzyms mit dem Namen Januskinase im Körper verringert. Durch die Verringerung der Aktivität dieses Enzyms kann RINVOQ dazu beitragen, Schmerzen, Steifigkeit und Schwellungen in Ihren Gelenken sowie Müdigkeit zu verringern und die Schädigung von Knochen und Knorpel in Ihren Gelenken zu verlangsamen. Dies kann normale Alltagsaktivitäten erleichtern und so Ihre Lebensqualität verbessern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von RINVOQ beachten?

RINVOQ darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Upadacitinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine schwere Infektion (wie Lungenentzündung oder eine bakterielle Hauterkrankung) haben

- wenn Sie eine aktive Tuberkulose (TB) haben
- wenn Sie schwere Leberschäden haben
- wenn Sie schwanger sind (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor und während Sie RINVOQ anwenden, wenn

- Sie eine Infektion haben (Fieber, Schwitzen oder Schüttelfrost, Kurzatmigkeit, warme, rote oder schmerzhafte Haut oder wunde Stellen am Körper, Müdigkeit, Husten, Brennen beim Wasserlassen oder häufigeres Wasserlassen als normal, schwerer Kopfschmerz mit steifem Nacken) oder eine Infektion immer wieder auftritt – RINVOQ kann die Fähigkeit Ihres Körpers, Infektionen zu bekämpfen, beeinträchtigen und dadurch eine bereits bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit für eine neue Infektion erhöhen.
- Sie Tuberkulose hatten oder engen Kontakt mit einer Person hatten, die an Tuberkulose leidet. Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit RINVOQ auf Tuberkulose untersuchen und ggf. während der Behandlung erneut einen Test durchführen.
- Sie eine Herpes-zoster-Infektion (Gürtelrose) hatten, da RINVOQ ein Wiederauftreten dieser Infektion begünstigen kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschen auftritt, da dies ein Anzeichen von Gürtelrose sein kann.
- Sie jemals eine Infektion mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus hatten.
- Sie vor Kurzem geimpft wurden oder eine Impfung geplant ist – der Grund dafür ist, dass während der Behandlung mit RINVOQ Lebendimpfstoffe nicht empfohlen werden.
- Sie eine Krebserkrankung haben – Ihr Arzt muss in diesem Fall entscheiden, ob Sie RINVOQ dennoch erhalten dürfen.
- Sie ein hohes Hautkrebsrisiko haben. Ihr Arzt kann dann vorbeugende Maßnahmen empfehlen, wie zum Beispiel regelmäßige Hautuntersuchungen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine Hautschädigung auftritt oder sich das Aussehen einer Hautstelle verändert. Einige Patienten, die RINVOQ erhielten, entwickelten Hautkrebs.
- Sie Herzprobleme, hohen Blutdruck oder hohe Cholesterinwerte haben.
- Ihre Leberfunktion beeinträchtigt ist.
- Sie Blutgerinnsel in den Beinvenen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie) hatten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein schmerzhaft geschwollenes Bein, Schmerzen im Brustraum oder Kurzatmigkeit bekommen, da dies Anzeichen für Blutgerinnsel in den Venen sein können.

Blutuntersuchungen

Vor Beginn und während der Einnahme von RINVOQ werden Blutuntersuchungen durchgeführt. Dadurch wird festgestellt, ob eine geringe Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie oder Lymphopenie), hohe Blutfettwerte (ein hoher Cholesterinspiegel) oder hohe Leberenzymwerte vorliegen. Auf diese Weise soll sichergestellt werden, dass die Behandlung mit RINVOQ nicht zu Problemen führt.

Kinder und Jugendliche

RINVOQ wird nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von RINVOQ zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund dafür ist, dass einige Arzneimittel die Wirkung von RINVOQ herabsetzen oder das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen können. Es ist sehr wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker sprechen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (wie Itraconazol, Posaconazol oder Voriconazol)
- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen (wie Clarithromycin)
- Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms (wie Ketoconazol)

- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (wie Rifampicin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen und epileptischen Anfällen (wie Phenytoin)
- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinflussen (wie Azathioprin, Ciclosporin und Tacrolimus)

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie RINVOQ einnehmen, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung

Schwangerschaft

RINVOQ darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Sie sollten RINVOQ falls Sie stillen nicht anwenden, da nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Sie und Ihr Arzt sollten entscheiden, ob Sie stillen oder RINVOQ einnehmen sollen. Sie sollten nicht beides zusammen tun.

Empfängnisverhütung

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Einnahme von RINVOQ und für mindestens 4 Wochen nach der letzten Anwendung von RINVOQ eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Wenn Sie während dieser Zeit schwanger werden, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RINVOQ hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist RINVOQ einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 15-mg-Tablette einmal täglich.

- Nehmen Sie die Tablette im Ganzen mit Wasser ein. Sie dürfen die Tablette vor dem Schlucken nicht teilen, zerstoßen, kauen oder zerbrechen, da dies die Menge an Arzneimittel, die in Ihren Körper gelangt, beeinflussen kann.
- Damit Sie an die regelmäßige Einnahme von RINVOQ denken, nehmen Sie es jeden Tag zur gleichen Zeit ein.
- Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.
- Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von RINVOQ eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von RINVOQ eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Es kann sein, dass bei Ihnen einige der in Abschnitt 4 genannten Nebenwirkungen auftreten.

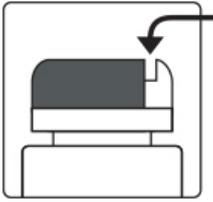
Wenn Sie die Einnahme von RINVOQ vergessen haben

- Wenn Sie eine Einnahme versäumt haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach.
- Wenn Sie die Einnahme an einem Tag versäumt haben, lassen Sie die verpasste Dosis aus und nehmen Sie am nächsten Tag nur eine einzelne Dosis wie gewohnt ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

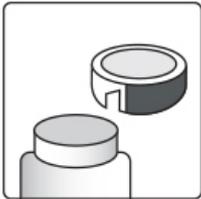
Wenn Sie die Einnahme von RINVOQ abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von RINVOQ nicht, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an.

Wie ist die Flasche zu öffnen?



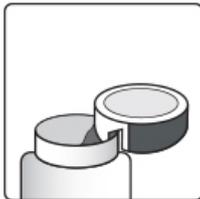
Folienschneider – befindet sich am Verschluss der Flasche.



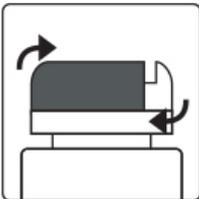
1. Wie ist die Folie zu entfernen?

1a. Entfernen Sie den Verschluss von der Flasche, indem Sie den Verschluss nach unten drücken und gleichzeitig gegen den Uhrzeigersinn drehen.

1b. Drehen Sie den Verschluss um und platzieren Sie den Folienschneider nahe der Kante der Versiegelungsfolie.



2. Drücken Sie den Folienschneider nach unten, um die Folie zu durchstoßen. Bewegen Sie ihn am Rand der Flaschenöffnung entlang, um die Folie weiter aufzuschneiden.



3. Wenn Sie Ihre Tablette eingenommen haben, setzen Sie den Verschluss wieder auf und schließen Sie die Flasche.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch RINVOQ Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, wenn Sie Anzeichen einer Infektion bemerken. Zum Beispiel:

- Gürtelrose oder schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschen (Herpes zoster)
- Lungenentzündung (Pneumonie), die Kurzatmigkeit, Fieber und Husten mit Schleim verursachen kann

Die oben genannten Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Andere Nebenwirkungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen von Nase und Rachen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Husten
- Fieber
- Übelkeit
- Anstieg eines Enzyms namens Kreatinkinase, nachgewiesen durch Blutuntersuchungen
- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, nachgewiesen durch Blutuntersuchungen
- Erhöhte Cholesterinwerte (ein bestimmtes Blutfett), nachgewiesen durch Tests
- Erhöhte Leberenzymwerte, nachgewiesen durch Blutuntersuchungen (Anzeichen eines Leberproblems)
- Gewichtszunahme

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Herpes im Mundbereich (Herpes simplex)
- Hefepilzinfektion der Mundhöhle (Mundsoor, weiße Flecken im Mund)
- Erhöhte Triglyceridwerte (ein bestimmtes Blutfett), nachgewiesen durch Tests

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist RINVOQ aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ dem Etikett und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

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

In der Original-Blisterpackung Original-Flasche mit fest verschlossenem Verschluss aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was RINVOQ enthält

- Der Wirkstoff ist Upadacitinib. Jede Retardtablette enthält 15 mg Upadacitinib (als Upadacitinib 0,5 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Mannitol (Ph.Eur.), Weinsäure (Ph.Eur.), Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie RINVOQ aussieht und Inhalt der Packung

RINVOQ 15 mg Retardtabletten sind purpurfarbene, längliche, bikonvexe Tabletten mit dem Aufdruck 'a15' auf einer Seite.

Die Tabletten werden in Blisterpackungen oder Flaschen geliefert.

RINVOQ ist erhältlich in Packungen, die 28 oder 98 Retardtabletten enthalten, und in Mehrfachpackungen mit 84 Retardtabletten, die aus 3 Kartons zu je 28 Retardtabletten bestehen. Jede Blisterpackung (Kalenderblister) enthält 7 Tabletten.

RINVOQ ist in Flaschen mit Trockenmittel mit 30 Retardtabletten erhältlich; jede Packung enthält 1 Flasche (Packung mit 30 Tabletten) oder 3 Flaschen (Packung mit 90 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

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

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Ausführliche und aktualisierte Informationen zu diesem Arzneimittel erhalten Sie, indem Sie den unten oder auf dem Umkarton abgebildeten QR-Code mit einem Smartphone scannen. Die gleichen Informationen sind auch unter der folgenden URL verfügbar: www.rinvoq.eu

QR-Code einfügen

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.