

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Upadacitinib verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärzte und Ärztinnen

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu RINVOQ®

▼ RINVOQ® (Upadacitinib)

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 letzte Seite.

Dieser Leitfaden enthält wichtige Informationen zur Aufklärung der Patienten, denen Upadacitinib verschrieben wird. Er enthält auch Informationen zu den Maßnahmen, die zur Minimierung der wichtigsten Risiken, die bei Patienten unter Einnahme von Upadacitinib auftreten können, beitragen.

Diese Risiken sind:

- Schwere und opportunistische Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TB)
- Herpes zoster
- Teratogenität bei Anwendung während der Schwangerschaft
- Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)
- Tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE)
- Maligne Erkrankungen
- Gastrointestinale Perforationen

Darüber hinaus enthält dieser Leitfaden Informationen über:

- Anwendungsgebiete und Dosierung von Upadacitinib
- Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter
- Patientenkarte
- Anwendungsgebiete mit Dosierungen von mehr als 15 mg einmal täglich
 - Upadacitinib bei atopischer Dermatitis
 - Upadacitinib bei entzündlichen Darmerkrankungen – Colitis ulcerosa, Morbus Crohn

Anwendungsgebiete für Upadacitinib

Rheumatoide Arthritis

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; als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat.

Psoriasis-Arthritis

Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben; als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat.

Ankylosierende Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Atopische Dermatitis

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Colitis ulcerosa

Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Morbus Crohn

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Dosierung

Beachten Sie zur Anwendung der 15 mg und 30 mg-Dosen bei atopischer Dermatitis, bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn die Abschnitte 4.2 "Dosierung und Art der Anwendung" und 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" in der Fachinformation.

Zur Erinnerung:

- Für das Anwendungsgebiet atopische Dermatitis und für die Erhaltungsdosis bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wird die 15 mg-Dosis für Patienten mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen empfohlen.
- Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter besteht bei 30 mg Upadacitinib einmal täglich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Daher beträgt die empfohlene Dosis für die Langzeitanwendung bei dieser Patientengruppe 15 mg einmal täglich.

Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Jeder Patient, dem Upadacitinib verschrieben wird, muss eine Patientenkarte erhalten.

Die Patientenkarte enthält Informationen, die dem Patienten bzw. dem Sorgeberechtigten vor, während und nach der Behandlung mit Upadacitinib bewusst sein sollten.

Die Patientenkarte dient dazu, behandelnde Ärzte und Apotheker über die Therapie des Patienten zu informieren und enthält wichtige Kontaktdaten für den Notfall.

Empfehlen Sie Ihrem Patienten bzw. dem Sorgeberechtigten, die Patientenkarte sowie die Packungsbeilage zu lesen.

Weisen Sie Ihren Patienten an, die Patientenkarte ständig bei sich zu tragen und jedem Arzt und Apotheker zu zeigen.

Empfehlungen für Kontrollen vor Beginn und während der Behandlung und daraus folgende Maßnahmen

Kontrolle / Screening	Zeitpunkt	Maßnahme
Tuberkulose (TB)-Screening	vor Therapiebeginn	aktive TB: keine Behandlung mit Upadacitinib latente TB: vor Behandlung mit Upadacitinib anti-TB-Therapie in Betracht ziehen
Screening auf virale Hepatitis und Überwachung einer möglichen Reaktivierung	vor Beginn und während der Therapie	Konsultation eines Hepatologen, wenn vor oder während der Behandlung mit Upadacitinib Hepatitis-B-Virus-DNA festgestellt wird
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	vor Beginn, spätestens zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn und anschließend patientenindividuell während der Therapie	Behandlungsunterbrechung bei $ANC < 1 \times 10^9$ Zellen/l, bis Werte normalisiert sind
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	vor Beginn, spätestens zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn und anschließend patientenindividuell während der Therapie	Behandlungsunterbrechung bei $ALC < 0,5 \times 10^9$ Zellen/l, bis Werte normalisiert sind
Hämoglobin (Hb)	vor Beginn, spätestens zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn und anschließend patientenindividuell während der Therapie	Behandlungsunterbrechung bei Hb-Wert < 8 g/dl, bis Werte normalisiert sind
Lebertransaminasen	vor Beginn und während der Therapie	bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden Behandlungsunterbrechung, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist
Lipide	zwölf Wochen nach Therapiebeginn, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie	Behandlung entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie

Informationen zum Risiko des Auftretens von Infektionen

Upadacitinib erhöht das Risiko für schwere Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen und Tuberkulose (TB), und das Risiko für Herpes zoster.

- Da Infektionen bei älteren Patienten und bei Diabetikern häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.
- Informieren Sie Ihren Patienten bzw. den Sorgeberechtigten, dass er umgehend einen Arzt aufsuchen muss, wenn Anzeichen auf eine Infektion hindeuten (z. B. Fieber, nächtliches Schwitzen, Schüttelfrost, Gewichtsverlust, anhaltender Husten, Erschöpfung, Kurzatmigkeit oder schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschenbildung).
- Leiten Sie bei Auftreten einer Infektion unverzüglich entsprechende diagnostische Maßnahmen und eine geeignete antimikrobielle Therapie ein. Überwachen Sie den Patienten engmaschig.
- Unterbrechen Sie die Behandlung mit Upadacitinib bei Auftreten einer schweren oder opportunistischen Infektion oder bei Nicht-Ansprechen des Patienten auf die antimikrobielle Therapie.
- Nehmen Sie die Behandlung mit Upadacitinib erst wieder auf, wenn die Infektion unter Kontrolle ist.
- Wenden Sie Upadacitinib bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit Vorsicht an. Infektionen treten bei dieser Patientenpopulation häufiger auf.

Impfstatus und Impfungen

- Bringen Sie den Impfschutz aller Patienten vor dem Therapiestart mit Upadacitinib entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen der STIKO und ggf. der entsprechenden Fachgesellschaften, z. B. EULAR und/oder DGRh, DDG, auf den aktuellen Stand (einschließlich Herpes zoster-Prophylaxe).
- Verwenden Sie während oder unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Upadacitinib keine attenuierten Lebendimpfstoffe.
- Beispiele für attenuierte Lebendimpfstoffe sind unter anderem Impfstoffe gegen Masern/Mumps/Röteln, attenuierte Lebendimpfstoffe gegen Influenza, die als Nasenspray verabreicht werden, orale Polio-Impfstoffe, Gelbfieberimpfstoffe, Zostavax® zur Vorbeugung von Herpes zoster, BCG-Impfstoffe und Varizellen-Impfstoffe.

Informationen zu Schwangerschaft und Verhütung

In Tierstudien wurden unter Upadacitinib Fehlbildungen des Herzens in Kaninchenföten und Fehlbildungen der Knochen in Rattenföten beobachtet. Es liegen nur begrenzte Daten für den Menschen vor; basierend auf tierexperimentellen Daten besteht jedoch ein potenzielles Risiko für den menschlichen Fötus.

- **Eine Behandlung mit Upadacitinib ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert.**
- Stellen Sie sicher, dass die gebärfähige Patientin während der Behandlung und bis zu vier Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.
- Weisen Sie Ihre Patientin an, Sie als behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, wenn sie vermutet, schwanger zu sein oder schwanger ist.

Informationen zum Risiko des Auftretens von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE)

Die Behandlung mit Upadacitinib führte in klinischen Studien zu einem dosisabhängigen Anstieg der Lipidparameter, einschließlich Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL) und High-Density-Lipoprotein (HDL). Erhöhungen des LDL-Cholesterins ließen sich mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn senken, wobei die Evidenzlage begrenzt ist.

Hinweise zur Anwendung von Upadacitinib

- Wenden Sie Upadacitinib bei folgenden Patienten, die als Risikopatienten für MACE gelten, nur an, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen:
 - Patienten im Alter von 65 Jahren und älter
 - Raucher oder ehemalige Langzeitraucher
 - Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren

Informationen zum Risiko des Auftretens von Tiefer Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE)

Hinweise zur Anwendung von Upadacitinib

- Wenden Sie bei Patienten mit Risikofaktoren für MACE oder maligne Erkrankungen Upadacitinib nur an, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

- Wenden Sie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren, die keine Risikofaktoren für MACE oder maligne Erkrankungen sind, Upadacitinib mit Vorsicht an. Zu den VTE-Risikofaktoren zählen:
 - Frühere VTE
 - Größere Operation
 - Immobilisierung
 - Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie
 - vererbte Gerinnungsstörungen
- Untersuchen Sie Patienten während der Behandlung mit Upadacitinib in regelmäßigen Abständen, um Veränderungen des VTE-Risikos festzustellen.
- Untersuchen Sie Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE umgehend und setzen Sie Upadacitinib bei Patienten mit Verdacht auf VTE unabhängig von der Dosis ab.

Informationen zum Risiko des Auftretens von malignen Erkrankungen

Hinweise zur Anwendung von Upadacitinib

- Wenden Sie Upadacitinib nur an, wenn keine geeigneteren Behandlungsoptionen für die folgenden Patienten zur Verfügung stehen, die als Risikopatienten für maligne Erkrankungen gelten:
 - Patienten im Alter von 65 Jahren und älter
 - Raucher oder ehemalige Langzeitraucher
 - Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. aktuelle oder zurückliegende maligne Erkrankungen vor Therapiebeginn)

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden empfohlen, insbesondere für Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Informationen zum Risiko des Auftretens von gastrointestinalen Perforationen

Hinweise zur Anwendung von Upadacitinib

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

Upadacitinib bei atopischer Dermatitis (einschließlich Jugendlicher)

Wenn Sie die 30-mg-Upadacitinib-Dosis bei einem Erwachsenen unter 65 Jahren mit atopischer Dermatitis in Betracht ziehen, denken Sie daran:

- Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an schweren Infektionen, Herpes zoster, malignen Erkrankungen sowie erhöhte Plasmalipide beobachtet.
- Die Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich wird in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Grapefruitprodukte) nicht empfohlen.
- Upadacitinib 30 mg einmal täglich wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.
- Eine Dosis von 15 mg wird für Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankungen empfohlen.
- Wenden Sie die niedrigste wirksame Dosis an, um das Ansprechen aufrechtzuerhalten.

Anwendung von Upadacitinib bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit atopischer Dermatitis

- Beachten Sie bei der Überlegung, Jugendliche zu impfen, dass einige Impfstoffe gemäß den aktuellen Impfempfehlungen der STIKO abgeschwächte Lebendimpfstoffe sind (z. B. Impfstoffe gegen Masern/Mumps/Röteln, Varizellen und BCG). Verabreichen Sie diese Impfstoffe nicht während oder unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Upadacitinib.
- Erinnern Sie auch Jugendliche an die möglichen Risiken bei einer Schwangerschaft und an die angemessene Anwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung.
- Wenn bei Ihrer jugendlichen Patientin bisher keine Menarche aufgetreten ist, bitten Sie sie oder den Sorgeberechtigten darum, Sie zu kontaktieren, sobald die Menarche während der Anwendung von Upadacitinib einsetzen sollte.

Upadacitinib bei Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn

Wenn Sie überlegen, ob die 15 mg oder 30 mg-Dosis für die Erhaltungstherapie verwendet werden soll, denken Sie daran:

- Bei 30 mg Upadacitinib wurde im Vergleich zu 15 mg Upadacitinib eine höhere Rate an schweren Infektionen, Herpes zoster, malignen Erkrankungen sowie nichtmelanozytären Hautkrebs (NMSC) beobachtet.
- Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, um das Ansprechen aufrechtzuerhalten.

	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis
Empfohlene Dosis	Colitis ulcerosa: 45 mg 1x täglich über 8 Wochen (ggf. über 16 Wochen, je nach Ansprechen auf die Therapie)	15 mg oder 30 mg 1x täglich, je nach individuellem Krank- heitsbild
Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankungen	Morbus Crohn: 45 mg 1x täglich über 12 Wochen (ggf. über weitere 12 Wochen 30 mg 1x täglich)	Empfohlen wird: 15 mg 1x täglich
Patienten ≥ 65 Jahre		15 mg 1x täglich
Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten (z. B. Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Grapefruitprodukte)	30 mg 1x täglich	15 mg 1x täglich
Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	30 mg 1x täglich	15 mg 1x täglich

Weitere Informationen



Dieser Leitfaden und die Patientenkarte sind zum Download auf folgender Webseite verfügbar:

<https://kohlpharma.com>

Gedruckte Exemplare können Sie per E-Mail an **info@kohlpharma.com** bestellen.

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 dem BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de>) anzuzeigen.

<http://www.bfarm.de/schulungsmaterial/>

