

▼ 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

PALFORZIA 0,5 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln
PALFORZIA 1 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln
PALFORZIA 10 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln
PALFORZIA 20 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln
PALFORZIA 100 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln
PALFORZIA 300 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PALFORZIA 0,5 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Jede Kapsel enthält 0,5 mg Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse).

PALFORZIA 1 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Jede Kapsel enthält 1 mg Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse).

PALFORZIA 10 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Jede Kapsel enthält 10 mg Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse).

PALFORZIA 20 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Jede Kapsel enthält 20 mg Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse).

PALFORZIA 100 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Jede Kapsel enthält 100 mg Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse).

PALFORZIA 300 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Jeder Beutel enthält 300 mg Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis beigefarbenes Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln oder aus Beuteln.

PALFORZIA 0,5 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus weißen, opaken Hartkapseln (16 x 6 mm)

PALFORZIA 1 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus roten, opaken Hartkapseln (16 x 6 mm)

PALFORZIA 10 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus blauen, opaken Hartkapseln (23 x 9 mm)

PALFORZIA 20 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus weißen, opaken Hartkapseln (23 x 9 mm)

PALFORZIA 100 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus roten, opaken Hartkapseln (23 x 9 mm)

PALFORZIA 300 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Pulver zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PALFORZIA ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von PALFORZIA kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.

Die Anwendung von PALFORZIA hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert sind, verabreicht werden.

Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe sind unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist.

Dem Patienten muss jederzeit Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die Behandlung mit PALFORZIA wird in 3 aufeinanderfolgenden Phasen durchgeführt: initiale Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltung.

Während der Dosissteigerung müssen bei jeder Dosisstufe die in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung und die zu Hause gegebenen Dosen von derselben Charge stammen, um Schwankungen in der Wirkstärke zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosiskonfigurationen für die einzelnen Dosierungsphasen sind in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.

Eine Dosisstufe kann als toleriert betrachtet werden, wenn nicht mehr als vorübergehende Symptome beobachtet werden, welche keine oder lediglich eine minimale medizinische Intervention/Therapie erfordern.

Initiale Aufdosierungsphase

Die initiale Aufdosierung erfolgt an einem einzigen Tag unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit der Möglichkeit, potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandeln zu können.

Die initiale Aufdosierung erfolgt innerhalb eines Tages in der angegebenen Reihenfolge, beginnend mit einer Dosis von 0,5 mg und endend bei 6 mg (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung

Dosis	Kapseldarreichung pro Dosis
0,5 mg	1 x 0,5-mg-Kapsel
1 mg	1 x 1-mg-Kapsel
1,5 mg	1 x 0,5-mg-Kapsel + 1 x 1-mg-Kapsel
3 mg	3 x 1-mg-Kapsel
6 mg	6 x 1-mg-Kapsel

Zwischen allen Dosen sollte ein Beobachtungszeitraum von 20 bis 30 Minuten liegen.

Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden.

Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie für eine Entlassung geeignet sind.

Die Behandlung muss während der initialen Aufdosierung abgebrochen werden, wenn Symptome auftreten, die eine medizinische Intervention (z. B. die Gabe von Adrenalin) erfordern, unabhängig von der jeweils verabreichten Dosis.

Patienten, die bei der initialen Aufdosierung mindestens die 3 mg Einzeldosis von PALFORZIA tolerieren, müssen zur Einleitung der Dosissteigerung wieder in die spezialisierte Gesundheitseinrichtung kommen.

Falls möglich, sollte die Dosissteigerung am Tag nach der initialen Aufdosierung beginnen.

Kann bei einem Patienten innerhalb von 4 Tagen keine Dosissteigerung eingeleitet werden, ist die initiale Aufdosierung in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu wiederholen.

Dosissteigerungsphase

Die initiale Aufdosierung muss abgeschlossen sein, bevor mit der Dosissteigerung begonnen wird.

Die Dosissteigerung besteht aus 11 Dosisstufen. Sie wird mit einer 3-mg-Dosis eingeleitet (siehe Tabelle 2).

Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung gegeben, in der potenziell schwere allergische Reaktionen

einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können. Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können.

Wenn Patienten die erste Dosis einer erhöhten Dosisstufe tolerieren, können sie die Anwendung mit dieser Dosisstufe zu Hause fortsetzen.

Alle Dosisstufen entsprechend Tabelle 2 müssen in dieser Reihenfolge und in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht werden, sofern sie vertragen werden. Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden. Die Patienten dürfen die Dosissteigerung nicht schneller als in Tabelle 2 dargestellt durchlaufen.

Tabelle 2: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung

Dosisstufe	Gesamte Tagesdosis	Darreichung der Dosis (Kapselfarbe)	Dauer der Dosis (Wochen)
1	3 mg	3 x 1-mg-Kapseln (rot)	2
2	6 mg	6 x 1-mg-Kapseln (rot)	2
3	12 mg	2 x 1-mg-Kapseln (rot) 1 x 10-mg-Kapsel (blau)	2
4	20 mg	1 x 20-mg-Kapsel (weiß)	2
5	40 mg	2 x 20-mg-Kapseln (weiß)	2
6	80 mg	4 x 20-mg-Kapseln (weiß)	2
7	120 mg	1 x 20-mg-Kapsel (weiß) 1 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
8	160 mg	3 x 20-mg-Kapseln (weiß) 1 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
9	200 mg	2 x 100-mg-Kapseln (rot)	2
10	240 mg	2 x 20-mg-Kapseln (weiß) 2 x 100-mg-Kapseln (rot)	2
11	300 mg	1 x 300-mg-Beutel	2

Es darf nicht mehr als eine Dosis pro Tag eingenommen werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, an dem Tag, an dem sie ihre Dosis in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung erhalten, keine weitere Dosis zu Hause einzunehmen.

Es ist darauf zu achten, dass Patienten immer nur eine Dosisstufe in ihrem Besitz haben.

Eine Dosisänderung oder eine Beendigung ist bei Patienten in Betracht zu ziehen, die eine Dosissteigerung entsprechend Tabelle 2 nicht tolerieren (siehe *Anweisungen zur Dosisänderung*).

Erhaltungstherapie

Alle Dosen der Dosissteigerungsphase müssen abgeschlossen worden sein, bevor mit der Erhaltungsdosis begonnen werden kann.

Die Erhaltungsdosis von PALFORZIA beträgt 300 mg Erdnussprotein täglich.

Tabelle 3: Konfiguration der Tagesdosis für die Erhaltungsphase

Darreichung der Dosis	Gesamte Tagesdosis
1 x 300-mg-Beutel	300 mg

Um die Verträglichkeit und die klinische Wirksamkeit von PALFORZIA aufrechtzuerhalten, ist die tägliche Erhaltungsdosis notwendig.

Derzeit liegen Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 24-monatige Behandlung mit PALFORZIA vor. Zur Dauer einer über 24 Monate hinausgehenden Behandlung kann keine Empfehlung gegeben werden.

Die Wirkung eines Behandlungsabbruchs auf die Erhaltung der klinischen Wirksamkeit ist nicht untersucht worden.

Wenn die Behandlung mit PALFORZIA abgebrochen wird, müssen die Patienten weiterhin jederzeit selbst injizierbares Adrenalin mit sich führen.

Anweisungen zur Dosisänderung

Dosisänderungen sind während der initialen Aufdosierung nicht geeignet.

Eine vorübergehende Dosisänderung von PALFORZIA kann für Patienten erforderlich sein, die während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase Allergiesymptome entwickeln, oder aus praktischen Gründen des Patientenmanagements. Auf allergische Reaktionen, einschließlich gastrointestinaler Reaktionen, welche schwer, rezidivierend oder beeinträchtigend sind oder während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase länger als 90 Minuten andauern, hat eine proaktive Dosisanpassung zu erfolgen. Anhand einer klinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt sollte die jeweils beste Vorgehensweise für den einzelnen Patienten bestimmt werden. Dies kann eine Beibehaltung der Dosisstufe über mehr als 2 Wochen, eine Dosis-Reduktion oder ein Aussetzen der PALFORZIA-Dosen sein.

Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen

Versäumte PALFORZIA-Dosen können ein erhebliches Risiko für die Patienten darstellen, da sie den Verlust der Desensibilisierung zur Folge haben können. Für das Vorgehen bei versäumten Einnahmen gelten die in Tabelle 4 angegebenen Richtlinien.

Tabelle 4: Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen

Nacheinander versäumte Dosen	Maßnahme
1 bis 2 Tage	Patienten können die Behandlung mit der gleichen Dosisstufe zu Hause wieder aufnehmen.
3 bis 4 Tage	Patienten können nach entsprechender ärztlicher Beurteilung die Behandlung mit der gleichen Dosisstufe unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung wieder aufnehmen.
5 bis 14 Tage	Patienten können die Dosissteigerung mit PALFORZIA unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit einer Dosis von 50% oder weniger der letzten tolerierten Dosis wieder aufnehmen.
Mehr als 14 Tage	Die Patienten-Compliance sollte beurteilt werden und es sollte überlegt werden, ob die Dosissteigerung unter Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit 3 mg neu gestartet oder die Behandlung ganz abgebrochen werden sollte.

Nach einer Dosisreduktion aufgrund versäumter Dosen ist die Dosissteigerung wie in der Tabelle 2 beschrieben wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit eines Therapiebeginns mit PALFORZIA bei Patienten über 17 Jahren ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der PALFORZIA-Therapie bei Kindern unter 4 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Das Pulver muss nach dem Mischen mit einer altersgemäßen cremigen/breiigen Nahrung oral eingenommen werden.

Die Kapselhüllen dürfen nicht eingenommen werden. Das Einatmen des Pulvers muss vermieden werden.

Um den Inhalt einer Kapsel zu entleeren, sollten die beiden Enden der Kapsel vorsichtig auseinandergezogen und vorsichtig zwischen Finger und Daumen gerollt werden. Die Beutel sollten durch sorgfältiges Schneiden oder Reißen entlang der angegebenen Linie geöffnet werden.

Die gesamte Dosis des PALFORZIA-Pulvers sollte auf einige wenige Löffel voll halbfester/cremig/breiiger Nahrungsmittel (z. B. Fruchtmus, Joghurt, Milchreis), gekühlt oder mit Raumtemperatur, entleert und gut vermischt werden. Flüssigkeiten (z. B. Milch, Wasser, Saft) dürfen nicht verwendet werden.

Nach der Handhabung der PALFORZIA-Kapseln oder -Beutel müssen unverzüglich die Hände gewaschen werden.

Jede zu Hause eingenommene Dosis sollte täglich mit einer Mahlzeit etwa zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise abends, eingenommen werden. PALFORZIA sollte nicht auf nüchternen Magen oder nach dem Fasten eingenommen werden.

Vor einer Dosis oder nach einer Dosis sollte 2 Stunden lang kein Alkohol konsumiert werden (siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 5).

PALFORZIA muss früher als 2 Stunden vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma
- Eosinophile Ösophagitis (EoE), bestehend oder anamnestisch, eine andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankung, chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), Dysphagie
- Schwere Mastzellenerkrankung, bestehend oder anamnestisch
- Schwere oder lebensbedrohliche Anaphylaxie innerhalb der letzten 60 Tage vor Beginn der Behandlung mit PALFORZIA
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

PALFORZIA ist nicht für die sofortige Linderung allergischer Symptome bestimmt und bietet auch keine solche. Daher darf dieses Arzneimittel nicht zur Notfallbehandlung von allergischen Reaktionen einschließlich Anaphylaxie verwendet werden.

Vor der Einleitung der Therapie sollte bei den Patienten kein aktives Giemen, keine unkontrollierte, schwere atopische Erkrankung (z. B. atopische Dermatitis oder Ekzem) und kein Ausbruch einer atopischen Erkrankung vorliegen sowie kein Verdacht auf eine interkurrente Erkrankung bestehen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Adrenalin

Den Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, muss Adrenalin zur Selbstinjektion verordnet werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, jederzeit Adrenalin zur Selbstinjektion mit sich zu führen. Patienten, Angehörige und/ oder Betreuende müssen darüber unterrichtet werden, wie sie die Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion erkennen und wie das Adrenalin zur Selbstinjektion (Adrenalin-Autoinjektor) richtig angewendet wird. Die Patienten müssen angewiesen werden, nach dessen Anwendung unverzüglich medizinische Hilfe zu suchen und bis zu einer ärztlichen Beurteilung die Behandlung abzubrechen.

PALFORZIA ist möglicherweise nicht für Patienten geeignet, die Arzneimittel einnehmen, welche die Wirkung von Adrenalin hemmen oder potenzieren können (weitere Information siehe die Fachinformation zu Adrenalin).

Systemische allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie

Bei der Behandlung mit PALFORZIA sind Erdnussallergiker den Allergenen der Erdnuss ausgesetzt, die allergische Symptome verursachen. Daher sind bei diesen Patienten allergische Reaktionen auf dieses Arzneimittel zu erwarten. Diese Reaktionen treten zumeist in den ersten 2 Stunden nach Einnahme der Dosis auf und sind gewöhnlich leicht oder mäßig ausgeprägt, es können jedoch auch schwerere Reaktionen auftreten. Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter und/oder mit hoher Empfindlichkeit gegenüber Erdnüssen haben möglicherweise ein höheres Risiko, während der Behandlung allergische Symptome zu entwickeln.

Für Patienten, die mäßige oder schwere unerwünschte allergische Reaktionen auf PALFORZIA zeigen, sind Dosisänderungen in Betracht zu ziehen. Anweisungen zur Dosisänderung siehe Abschnitt 4.2.

PALFORZIA kann systemische allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie verursachen, die lebensbedrohlich sein können.

Schwere Nebenwirkungen wie Schluckbeschwerden, Atembeschwerden, Stimmveränderungen oder Engegefühl im Hals, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, schwere Magenkrämpfe oder -schmerzen, Erbrechen, Diarrhö oder schwere Rötung oder schwerer Juckreiz der Haut erfordern eine sofortige Behandlung, einschließlich der Verwendung von Adrenalin, und eine anschließende ärztliche Beurteilung.

Die Patienten müssen geschult werden, um die Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen zu erkennen. Die Patienten, deren Angehörigen oder Betreuende müssen angewiesen werden, vor der Verabreichung der nächsten Dosis von PALFORZIA einen Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome einer eskalierenden oder anhaltenden allergischen Reaktion auftreten. Falls eine schwere Nebenwirkung auftritt, muss jede Reaktion unverzüglich behandelt werden (z. B. durch intramuskuläre Selbstverabreichung von Adrenalin), und sofort danach muss ein Arzt aufgesucht werden. Die Behandlung in der Notaufnahme sollte nach den Anaphylaxie-Leitlinien erfolgen.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Allergiesymptomen nach der Einnahme von PALFORZIA kann bei Patienten höher sein, wenn bei ihnen ein medizinisches Ereignis wie eine interkurrente Erkrankung (z. B. Virusinfektion), eine Asthma-Exazerbation oder andere Co-Faktoren (z. B. körperliche Anstrengung, Menstruation, Stress, Müdigkeit, Schlafmangel, Fasten, Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln oder Alkoholkonsum) vorliegen. Die Patienten müssen proaktiv über das mögliche erhöhte Anaphylaxie-Risiko bei Vorliegen solcher

veränderbarer oder nicht veränderbarer Co-Faktoren beraten werden. Bei Bedarf ist im Einzelfall die Zeit der Einnahme anzupassen, um veränderbare Co-Faktoren zu vermeiden. Wenn eine Vermeidung veränderbarer Co-Faktoren nicht möglich ist oder wenn nicht veränderbare Co-Faktoren vorliegen, sollte eine vorübergehende Aussetzung oder Verringerung der PALFORZIA-Dosis erwogen werden. Tabelle 5 enthält Anleitungen zu empfohlenen Maßnahmen zur Minderung der mit Co-Faktoren verbundenen Risiken während der Behandlung.

Tabelle 5: Anleitungen zur Handhabung von Co-Faktoren

Veränderbare Co-Faktoren	Empfohlene Maßnahmen
Heißes Bad oder heiße Dusche	Heiße Duschen oder Bäder sollten unmittelbar vor der Behandlung und danach 3 Stunden lang vermieden werden.
Körperliche Anstrengung	Körperliche Anstrengung sollte unmittelbar vor der Behandlung und danach 3 Stunden lang vermieden werden. Nach körperlicher Anstrengung müssen die Anzeichen eines hypermetabolischen Zustands (z. B. Rötung, Schwitzen, schnelle Atmung, schnelle Herzfrequenz) abgeklungen sein, bevor eine Dosis eingenommen wird.
Fasten oder leerer Magen	Jede Dosis sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden.
Alkohol	Alkohol sollte 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach einer Dosis nicht konsumiert werden.
Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln	Es ist zu beachten, dass bei der Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln während der PALFORZIA-Behandlung allergische Reaktionen auftreten können.
Nicht veränderbare Co-Faktoren	
Interkurrente Erkrankung	Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie ihre nächste PALFORZIA-Dosis einnehmen.
Verschlimmerung von Asthma	
Menstruation	In Abhängigkeit von den individuellen Patientenbedürfnissen sollte in Betracht gezogen werden, die PALFORZIA-Dosis vorübergehend auszusetzen oder zu reduzieren.
Stress	
Ermüdung oder Schlafmangel	

Desensibilisierungsreaktion

Eine strikte tägliche, langfristige Einnahme in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung ist erforderlich, um eine Desensibilisierung zu erreichen und den Behandlungseffekt von PALFORZIA aufrechtzuerhalten. Behandlungsunterbrechungen einschließlich einer nicht täglich erfolgenden Einnahme können möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für allergische Reaktionen oder sogar Anaphylaxie führen.

Wie bei jeder immuntherapeutischen Behandlung kommt es möglicherweise nicht bei allen Patienten zu einer klinisch bedeutsamen Desensibilisierung (siehe Abschnitt 5.1).

Asthma

Bei Patienten mit Asthma darf die Behandlung nur eingeleitet werden, wenn ein kontrollierter Asthmastatus vorliegt. Bei Patienten mit einer akuten Exazerbation des Asthmas muss die Behandlung vorübergehend abgesetzt werden. Nach dem Abklingen der Exazerbation muss die Wiederaufnahme von PALFORZIA mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit rezidivierenden Asthma-Exazerbationen muss eine erneute Beurteilung stattfinden und ein Abbruch in Betracht gezogen werden. Dieses Arzneimittel wurde nicht an Patienten unter systemischer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden geprüft.

Begleiterkrankungen

Dieses Arzneimittel ist möglicherweise nicht geeignet für Patienten mit bestimmten Erkrankungen, welche die Überlebensfähigkeit nach einer schweren allergischen Reaktion beeinträchtigen oder das Risiko von Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Adrenalin erhöhen können. Beispiele für solche Erkrankungen sind unter anderem, aber nicht ausschließlich: ausgeprägte Beeinträchtigung der Lungenfunktion (chronisch oder akut, z. B. schwere Mukoviszidose), instabile Angina, frischer

Myokardinfarkt, signifikante Arrhythmien, zyanotische kongenitale Herzerkrankung, unkontrollierte Hypertonie und erbliche Stoffwechselerkrankungen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen einschließlich eosinophiler Ösophagitis (EoE)

Für Patienten mit chronischen oder rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen kann eine Änderung der Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). EoE wurde im Zusammenhang mit PALFORZIA berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei chronischen/rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen, insbesondere des oberen Magen-Darm-Trakts (Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie), sollte diagnostisch die Möglichkeit einer EoE in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schweren oder anhaltenden gastrointestinalen Symptomen wie Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Brustkorbschmerz oder Abdominalschmerz muss die Behandlung abgesetzt und die Diagnose EoE in Betracht gezogen werden.

Begleitende Immuntherapie mit Allergenen

Dieses Arzneimittel wurde nicht an Patienten geprüft, die eine begleitende Immuntherapie mit anderen Allergenen erhalten. Vorsicht ist bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in Verbindung mit anderen Allergen-Immuntherapien geboten, da ein höheres Risiko für schwere allergische Reaktionen bestehen könnte.

Entzündungen oder Wunden im Mund

Bei Patienten mit einer akuten schweren Entzündung des Mundes oder der Speiseröhre oder mit oralen Wunden besteht ein erhöhtes Risiko für schwere systemische allergische Reaktionen nach der Einnahme von Erdnussprotein. Bei diesen Patienten sollte die Einleitung der Behandlung aufgeschoben und eine laufende Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, um die Heilung der Mundhöhle zu ermöglichen.

Chronische Urtikaria

Chronische Urtikaria, insbesondere beim Vorliegen schwerer Exazerbationen, kann die Sicherheitsbewertung der Behandlung verfälschen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht zu erwarten.

Schwere allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Informationen über Arzneimittel, die die Wirkungen von Adrenalin potenzieren oder hemmen können, entnehmen Sie bitte der Fachinformation zu Adrenalin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von entfettetem Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) bei Schwangeren vor.

Ein Behandlungsbeginn mit PALFORZIA während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel kann Anaphylaxie verursachen, die ein Risiko für schwangere Frauen darstellt. Anaphylaxie kann einen gefährlichen Blutdruckabfall verursachen, der während der Schwangerschaft zu einer Beeinträchtigung der Plazenta-Perfusion führen kann und ein erhebliches Risiko für den Fötus darstellt. Zudem ist die Wirkung einer oralen Immuntherapie (OIT) auf das Immunsystem von Mutter und Fötus während der Schwangerschaft unbekannt.

Bei Patientinnen, die unter einer OIT schwanger werden, sollten die Vorteile des Verbleibens in der OIT und der Aufrechterhaltung der Desensibilisierung gegen die Risiken einer anaphylaktischen Reaktion bei einer Fortführung der OIT gegeneinander abgewogen werden.

Stillzeit

Erdnussallergene wurden nach dem Verzehr von Erdnüssen in der Muttermilch nachgewiesen. Über die Auswirkungen von PALFORZIA auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchproduktion liegen keine Daten vor. Neben dem Nutzen des Stillens für die Entwicklung und die Gesundheit sollten auch die klinische Notwendigkeit der Behandlung der Mutter sowie die durch PALFORZIA oder die zugrundeliegende Erkrankung der Mutter bedingten potenziellen Nebenwirkungen auf den Säugling berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine spezifischen klinischen oder präklinischen Daten über die Wirkung von entfettetem Pulver von *Arachis hypogaea L.*, semen (Erdnüsse) auf die Fertilität vor.

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

PALFORZIA hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Einnahme ist 2 Stunden lang Vorsicht geboten, falls Symptome einer allergischen Reaktion auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (aller Schweregrade) sind Abdominalschmerz (49,4%), Rachenreizung (40,7%), Pruritus (33,7%), Übelkeit (33,2%), Erbrechen (28,5%), Urtikaria (28,5%), oraler Pruritus (26,0%), abdominale Beschwerden (22,9%) und Schmerzen im Oberbauch (22,8%).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war während der Dosissteigerung (85,7%) größer als während der initialen Aufdosierung (45,1%) und der Erhaltungsphase (57,7%).

Die mediane Zeit von der Verabreichung von PALFORZIA in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung bis zum Einsetzen des ersten Symptoms lag im Bereich von 4 bis 8 Minuten. Die mediane Zeit vom Einsetzen des ersten Symptoms bis zum Abklingen des letzten Symptoms lag im Bereich von 15 bis 30 Minuten.

10,5 % der Studienteilnehmer setzten das Prüfpräparat aufgrund von 1 oder mehreren Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Abdominalschmerz (3,8%), Erbrechen (2,5%), Übelkeit (1,9%) und systemische allergische Reaktion (1,6%) einschließlich Anaphylaxie.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 6 basiert auf Daten aus klinischen Studien. Die aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und nach Häufigkeit in Gruppen aufgeteilt. Die Häufigkeitskategorien sind definiert wie folgt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Tabelle 6: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Sehr häufig</i>	Anaphylaktische Reaktion (systemische allergische Reaktion aller Schweregrade)
	<i>Häufig</i>	Anaphylaktische Reaktion, schwer (Anaphylaxie, systemische allergische Reaktion, schwer)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr häufig</i>	Engegefühl des Halses Husten Niesen Rachenreizung
	<i>Häufig</i>	Atemnot Giemen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>	Erbrechen Abdominalschmerz Schmerzen Oberbauch Übelkeit abdominale Beschwerden Parästhesie oral Oraler Pruritus Pruritus der Lippe
	<i>Gelegentlich</i>	Eosinophile Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig</i>	Urtikaria Pruritus

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Systemische allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)*

Für die Berichterstattung über die Ergebnisse der klinischen Studie wird der Begriff „systemische allergische Reaktion“ verwendet, um anaphylaktische Reaktionsereignisse jeglicher Schweregrade zu beschreiben. Der Begriff „Anaphylaxie“ wird verwendet, um schwere anaphylaktische Reaktionsereignisse zu differenzieren.

Systemische allergische Reaktionen jeglicher Schweregrade wurden bei 15,1% der Studienteilnehmer berichtet, davon 0,6% während der initialen Aufdosierung, 8,7% während der Dosissteigerung und 9,9% während der Erhaltungstherapie. Die Mehrheit der Studienteilnehmer mit systemischen allergischen Reaktionen hatte leichte oder mäßig ausgeprägte Reaktionen. Eine schwere systemische allergische Reaktion (Anaphylaxie) wurde bei 10 Studienteilnehmern (insgesamt 1,1%) berichtet: bei 4 Studienteilnehmern (0,4%) während der Dosissteigerung und bei 6 Studienteilnehmern (0,8%) während der Erhaltungstherapie von 300 mg/Tag. 1,6% brachen die Therapie aufgrund einer systemischen allergischen Reaktion ab, darunter 0,3% mit Anaphylaxie. In der Gesamtpopulation berichteten 10,6% der Studienteilnehmer über eine Einzelepisode einer systemischen allergischen Reaktion und 4,6% berichteten über zwei oder mehr systemische allergische Reaktionen. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko einer systemischen allergischen Reaktion bei Jugendlichen (21,9%) höher als bei Kindern (≤ 11 Jahre; 11,9%) ist.

In den klinischen Studien beinhalteten die am häufigsten berichteten Symptome systemischer allergischer Reaktionen Hautkrankheiten (Urtikaria, Flush, Pruritus, Gesichtsschwellungen, Hautausschlag), Atemwegserkrankungen (Atemnot, Giemen, Husten, Engegefühl des Halses, Rhinorrhoe, Rachenreizung) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen). Die meisten Episoden (87,0%) einer systemischen allergischen Reaktion setzten innerhalb von 2 Stunden nach der Verabreichung des Arzneimittels ein.

Adrenalin-Anwendung

In der PALFORZIA-Sicherheitspopulation berichteten 14,9% der Studienteilnehmer über mindestens eine Episode von Adrenalin-Anwendung aus jeglichem Grund. 1,8% der Patienten berichteten über mindestens eine Anwendung während der initialen Aufdosierung, 9,1% während der Dosissteigerung und 8,7% während der Erhaltungstherapie. Von den Studienteilnehmern, die über eine Adrenalin-Anwendung berichteten, benötigten 91,6% eine Einzeldosis, und 92,5% der Adrenalin-Anwendungen erfolgte aufgrund von Ereignissen mit leicht bis mäßig ausgeprägtem Schweregrad.

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

In klinischen Studien wurde bei 12 von 1.217 Studienteilnehmern eine durch Biopsie bestätigte eosinophile Ösophagitis diagnostiziert, während sie PALFORZIA erhielten, im Vergleich zu 0 von 443 Studienteilnehmern, die ein Placebo erhielten. Nach dem Absetzen von PALFORZIA wurde bei 12 von 12 Studienteilnehmern von einer Symptomverbesserung berichtet. Bei 6 der 8 Studienteilnehmern mit verfügbaren Biopsie-Ergebnissen aus Folgeuntersuchungen klang die eosinophile Ösophagitis ab, und bei 2 Studienteilnehmern trat eine Verbesserung ein.

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 dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Verabreichung von PALFORZIA in höheren als den empfohlenen Dosen erhöht bei Erdnussallergikern das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos von systemischen allergischen Reaktionen oder schweren allergischen Reaktionen einzelner Organe. Beim Auftreten einer Anaphylaxie in der häuslichen Umgebung sollten die Patienten sich selbst intramuskulär Adrenalin verabreichen und sich im Anschluss in ärztliche Notfallbehandlung begeben. In der Notaufnahme sollten die geltenden Anaphylaxie-Richtlinien befolgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-Extrakte, Nahrungsmittel
ATC-Code: V01AA08

Wirkmechanismus

Der genaue Mechanismus der Desensibilisierung durch entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea L.*, semen (Erdnüsse) ist nicht vollständig bekannt.

Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung der Immunglobulinwerte, die in der PALISADE-Studie für die 12 Monate lang mit PALFORZIA behandelten Studienteilnehmern im Alter von 4 bis 17 Jahren berichtet wurden.

Tabelle 7: Veränderungen der Immunglobulinwerte im Zeitverlauf in der PALISADE-Studie (ITT-Population, PALFORZIA- Studienteilnehmer, 4-17 Jahre)

Parameter	Maßzahl	Screening - DBPCFC	Ende der Dosissteigerung	Abschluss - DBPCFC
ps-IgE (kUA/l)	n	372	305	272
	Geometrisches Mittel (SD) [1]	51,40 (5,965)	101,33 (8,134)	48,61 (7,799)
	Q1, Q3	18,6, 194,3	28,8, 491,0	12,2, 259,0
ps-IgG4 (mgA/l)	n	353	305	274
	Geometrisches Mittel (SD) [1]	0,538 (3,4655)	3,341 (4,0450)	5,557 (4,4633)
	Q1, Q3	0,22, 1,21	1,72, 8,79	2,50, 14,70
ps-IgE/IgG4	n	353	305	272
	Geometrisches Mittel (SD) [1]	97,36 (5,053)	30,32 (4,640)	8,76 (5,261)
	Q1, Q3	36,2, 310,0	11,6, 88,4	2,3, 26,3

[1] Zur Berechnung der geometrischen Mittelwerte wurde zunächst der Mittelwert auf der log₁₀-Skala berechnet und der Mittelwert anschließend durch Berechnung des inversen Logarithmus in die ursprüngliche Skala umgewandelt.

ITT: Intention-to-treat, ps: erdnusspezifisch, Q1, Q3: erstes Quartil, drittes Quartil, DBPCFC: doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation, SD: Standardabweichung.

In der ARTEMIS-Studie betrug der geometrische Mittelwert (SD) des erdnusspezifischen IgE in der PALFORZIA-Gruppe 30,55 (7,794) kUA/l zum Zeitpunkt der beim Screening durchgeführten doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC). Dieser erhöhte sich zum Ende der Dosissteigerung auf 44,28 (10,850) kUA/l und fiel danach bei der Abschluss-DBPCFC auf 28,92 (9,908) kUA/l ab (nach 3 Monaten PALFORZIA-Erhaltungstherapie mit 300 mg täglich). Das Verhältnis der geometrischen Kleinstquadrat-Mittelwerte (Abschluss/Screening) betrug 1,18, 95%iges Konfidenzintervall (KI) (0,97, 1,44).

Immunologische Parameter bei der Langzeit-Erhaltungstherapie

Die anhaltenden Wirkungen der PALFORZIA-Behandlung auf die immunologischen Parameter erdnusspezifisches IgE, IgG4 und das IgE/IgG4-Verhältnis für Studienteilnehmer, die 12 bzw. 18 Monate PALFORZIA-Erhaltungstherapie mit der fortgeführten therapeutischen Dosis (300 mg täglich) durch ihre Teilnahme an PALISADE wie auch an der offenen Folgestudie ARC004 abgeschlossen haben, sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Immunologische Parameter nach verlängerter Erhaltungstherapie bei Studienende (PALISADE- und ARC004-Completer-Populationen, 4-17 Jahre)

	PALISADE	ARC004	
	6 Monate Erhaltung	12 Monate Erhaltung	18 Monate Erhaltung
n, Geometrisches Mittel (SD) [1]			
ps-IgE kUA/l	272	96	26
	48,61 (7,799)	27,87 (6,831)	13,42 (9,670)
ps-IgG4 mgA/l	274	89	25
	5,557 (4,4633)	5,875 (4,3605)	8,900 (3,1294)
ps-IgE/IgG4	272	89	25
	8,76 (5,261)	4,55 (6,189)	1,55 (5,462)

[1] Zur Berechnung der geometrischen Mittelwerte wurde zunächst der Mittelwert auf der log₁₀-Skala berechnet und der Mittelwert anschließend durch Berechnung des inversen Logarithmus in die ursprüngliche Skala umgewandelt.

Klinische Wirksamkeit

In allen klinischen Studien mit PALFORZIA wurde die Wirksamkeit mithilfe einer DBPCFC ermittelt. Diese Nahrungsmittel-Provokation wurde nach dem Practical Allergy (PRACTALL) - Konsensus-Report, mit der Erweiterung um eine 600-mg-Proteindosis (zwischen den Provokationsdosen von 300 mg und 1.000 mg) durchgeführt.

Die Wirksamkeit von PALFORZIA wurde in den 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen, pivotalen Phase-3-Studien PALISADE und ARTEMIS untersucht. Beide Studien rekrutierten Studienteilnehmern mit anamnestisch dokumentierter Erdnussallergie. Studienteilnehmer mit einem schweren oder lebensbedrohlichen Anaphylaxie-Ereignis innerhalb von 60 Tagen vor Studieneintritt sowie Studienteilnehmer mit schwerem oder unkontrolliertem Asthma waren von den Studien ausgeschlossen. Nach einer initialen Aufdosierung im Bereich von 0,5 mg bis 6 mg am Tag 1 und der bestätigten Verträglichkeit der 3-mg-Dosis am Tag 2 durchliefen die Studienteilnehmer 20 bis 40 Wochen lang die Dosissteigerungsphase, beginnend bei 3 mg, bis die 300-mg-Dosis erreicht war. Abhängig von der Verträglichkeit variierte die Dauer der Dosissteigerungsphase bei den einzelnen Studienteilnehmern. Die Studienteilnehmer durchliefen dann 6 Monate (PALISADE) bzw. 3 Monate (ARTEMIS) lang eine Erhaltungsimmuntherapie mit 300 mg PALFORZIA oder Placebo bis zum Ende der Studie, an dem sich die Studienteilnehmer zum Abschluss einer DBPCFC unterzogen, um ihre Desensibilisierung gegenüber Erdnüssen zu untersuchen.

PALISADE rekrutierte Studienteilnehmer im Alter von 4 bis 55 Jahren in Europa und Nordamerika. Insgesamt 750 Studienteilnehmer im Alter von 4 bis 17 Jahren durchliefen das Screening, und 499 wurden randomisiert (3:1) der Studienbehandlung zugeteilt (374 für PALFORZIA und 125 für Placebo). Die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse bestand aus 496 Studienteilnehmern im Alter von 4 bis 17 Jahren, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Geeignete Studienteilnehmer im Sinne dieser Studie waren Teilnehmer, die während der DBPCFC beim Screening ≤ 100 mg Erdnussprotein vertrugen. Von den mit PALFORZIA behandelten Studienteilnehmern in der primären Analysepopulation hatten 72% eine allergische Rhinitis in der Vorgeschichte, 66% berichteten über das Vorhandensein mehrere Nahrungsmittelallergien, 63% hatten eine atopische Dermatitis in der Vorgeschichte und 53% hatten aktuell oder früher eine Asthadiagnose erhalten. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 9 Jahre. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer war männlich (56%) und die meisten Probanden hatten eine weiße Hautfarbe (78%).

ARTEMIS rekrutierte Studienteilnehmer im Alter von 4 bis 17 Jahren in Europa. Insgesamt 175 Studienteilnehmer im Alter von 4 bis 17 Jahren wurden randomisiert (3:1) einer Studienbehandlung zugewiesen (132 für PALFORZIA und 43 für Placebo). Die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse bestand aus 175 Studienteilnehmern im Alter von 4 bis 17 Jahren, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Geeignete Studienteilnehmer im Sinne dieser Studie waren Teilnehmer, die während der DBPCFC beim Screening ≤ 300 mg Erdnussprotein vertrugen. Von den mit PALFORZIA behandelten Studienteilnehmern in der primären Analysegruppe berichteten 61% über das Vorhandensein von mehreren Nahrungsmittelallergien, bei 59% gab es eine atopische Dermatitis in der Vorgeschichte, bei 48% eine allergische Rhinitis in der Vorgeschichte und bei 42% war zum gegenwärtigen Zeitpunkt oder in der Vorgeschichte Asthma diagnostiziert worden. Das mediane Alter der Studienteilnehmer lag bei 8,0 Jahren. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer war männlich (52%) und die meisten Studienteilnehmer hatten eine weiße Hautfarbe (82%).

Wirksamkeitsdaten

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in PALISADE und ARTEMIS war der Anteil der Studienteilnehmer im Alter von 4 bis 17 Jahren, die bei der Abschluss-DBPCFC eine einzelne Höchstdosis von mindestens 1.000 mg Erdnussprotein bei nicht mehr als leichten allergischen Symptomen tolerierten (Desensibilisierungs-Ansprechraten). Wichtige sekundäre Endpunkte in dieser Altersgruppe waren die Bestimmung der Desensibilisierungs-Ansprechraten nach Einzeldosen von

300 mg und 600 mg Erdnussprotein und der maximale Schweregrad der Symptome bei der Abschluss-DBPCFC.

Desensibilisierungs-Ansprechraten

Die Zusammenfassung der Desensibilisierungs-Ansprechraten für den primären und den sekundären Wirksamkeitsendpunkt für die ITT- (Intention-to-treat) Population in PALISADE und ARTEMIS ist in Tabelle 9 dargestellt. Studienteilnehmer ohne Abschluss-DBPCFC wurden als Non-Responder gezählt.

Tabelle 9: PALISADE und ARTEMIS: Zusammenfassung der Desensibilisierungs-Ansprechraten für die primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Population, 4-17 Jahre)

Endpunkt	PALISADE		ARTEMIS	
	PALFORZIA N = 372	Placebo N = 124	PALFORZIA N = 132	Placebo N = 43
Primärer Wirksamkeitsendpunkt				
Ansprechrate: Anteil Studienteilnehmer mit Toleranz gegenüber 1.000 mg Erdnussprotein (95% KI) [1]	50,3% (45,2, 55,3)	2,4% (0,8, 6,9)	58,3% (49,4, 66,8)	2,3% (0,1, 12,3)
P-Wert [2]	< 0,0001		< 0,0001	
Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte				
Ansprechrate: Anteil Studienteilnehmer mit Toleranz gegenüber 600 mg Erdnussprotein (95% KI) [1]	67,2% (62,3, 71,8)	4,0% (1,7, 9,1)	68,2% (59,5, 76,0)	9,3% (2,6, 22,1)
P-Wert [2]	< 0,0001		< 0,0001	
Ansprechrate: Anteil Studienteilnehmer mit Toleranz gegenüber 300 mg Erdnussprotein (95% KI) [1]	76,6% (72,1, 80,6)	8,1% (4,4, 14,2)	73,5% (65,1, 80,8)	16,3% (6,8, 30,7)
P-Wert [2]	< 0,0001		< 0,0001	

[1] PALISADE: Basiert auf Wilson- (Score) Konfidenzgrenzen, ARTEMIS: Basiert auf dem exakten Clopper-Pearson-Intervall.

[2] PALISADE: Basiert auf Konfidenzgrenzen nach Farrington-Manning. ARTEMIS: Basiert auf exakten, bedingungs-freien Konfidenzgrenzen anhand der Score-Statistik, p-Werte basieren auf dem exakten Fisher-Test.

KI: Konfidenzintervall.

Ansprechraten bei Studienteilnehmer, die während der Therapie 18 Jahre alt wurden

Die Ansprechrate der mit PALFORZIA behandelten Studienteilnehmer, die während ihrer Teilnahme an einer Studie 18 Jahre alt wurden und bei der Abschluss-DBPCFC eine höchste Einzeldosis von mindestens 1.000 mg Erdnussprotein bei nicht mehr als leichten allergischen Symptomen tolerierten (15/27, 55,6%), stimmte mit der gesamten primären Wirksamkeit bei den Studienteilnehmer im Alter von 4 bis 17 Jahren überein.

Anhaltende Wirksamkeit

Die anhaltende Wirksamkeit wurde bei 104 Studienteilnehmern und 26 Studienteilnehmern analysiert, die durch ihre Teilnahme sowohl an PALISADE als auch an der offenen Anschlussstudie ARC004 12 Monate lang und 18 Monate lang eine PALFORZIA-Erhaltungstherapie mit der permanenten therapeutischen Dosis (300 mg täglich) erhalten hatten. Ein Vergleich der Ansprechraten nach einer längeren Erhaltungstherapie mit PALFORZIA kann durch einen Vergleich der Ansprechraten in den 12-Monats- und 18-Monats-Erhaltungstherapiekohorten in ARC004 mit denjenigen, die PALISADE abgeschlossen haben, vorgenommen werden (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Prozentsatz der bei der Abschluss-DBPCFC tolerierten Provokationsdosen nach fortgesetzter Erhaltungstherapie (PALISADE- und ARC004-Completer-Population, 4-17 Jahre)

	PALISADE	ARC004	
	6 Monate Erhaltung (N = 296)	12 Monate Erhaltung (N = 104)	18 Monate Erhaltung (N = 26)
Studienteilnehmer, die eine Einzeldosis Erdnussprotein tolerierten (Ansprechrate) [95% KI]			
2.000 mg	nicht zutreffend [1]	50 (48,1%) [38,2%, 58,1%]	21 (80,8%) [60,6%, 93,4%]
1.000 mg	187 (63,2%) [57,5%, 68,5%]	83 (79,8%) [70,8%, 87,0%]	25 (96,2%) [80,4%, 99,9%]
600 mg	250 (84,5%) [79,9%, 88,1%]	93 (89,4%) [81,9%, 94,6%]	25 (96,2%) [80,4%, 99,9%]
300 mg	285 (96,3%) [93,5%, 97,9%]	102 (98,1%) [93,2%, 99,8%]	26 (100%) [86,8%, 100,0%]

[1] In PALISADE waren 1.000 mg Erdnussprotein die höchste Provokationsdosis.

DBPCFC: doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation, KI: Konfidenzintervall.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung des pharmakokinetischen Profils und des Metabolismus von PALFORZIA durchgeführt. PALFORZIA enthält natürlich vorkommende allergene Erdnussproteine. Nach oraler Verabreichung werden die Proteine im Gastrointestinaltrakt zu Aminosäuren und kleinen Polypeptiden hydrolysiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien mit entfettetem Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

PALFORZIA 0,5 mg, 1 mg, 10 mg, 20 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln

Mikrokristalline Cellulose
teilweise vorverkleisterte Maisstärke
kolloidales wasserfreies Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

PALFORZIA 100 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln und PALFORZIA 300 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Mikrokristalline Cellulose
kolloidales wasserfreies Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Die Kapseln zum Öffnen enthalten Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).

Kapselhüllen

0,5-mg-Kapsel (weiß)

Hydroxypropylmethylcellulose, Titandioxid (E171), Grau SW 5014 (Tinte)

1-mg-Kapsel (rot)

Hydroxypropylmethylcellulose, Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Weiß TEK SW 0012 (Tinte)

10-mg-Kapsel (blau)

Hydroxypropylmethylcellulose, FD&C Blau Nr. 1 (E133), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Titandioxid (E171), Weiß SW 0012 (Tinte)

20-mg-Kapsel (weiß)

Hydroxypropylmethylcellulose, Titandioxid (E171), Grau TEK SW 5014 (Tinte)

100-mg-Kapsel (rot)

Hydroxypropylmethylcellulose, Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Weiß SW 0012 (Tinte)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre – Packung zur initialen Aufdosierung

3 Jahre – Alle Packungen außer der Packung zur initialen Aufdosierung

Nachdem eine Tagesdosis von PALFORZIA mit einer altersgemäßen cremig/breiigen Nahrung gemischt wurde, sollte die zubereitete Mischung sofort vollständig konsumiert werden, sie kann aber bei Bedarf bis zu 8 Stunden gekühlt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Initiale Aufdosierungsphase (siehe Abschnitt 4.2)

Packung zur initialen Aufdosierung

PVC:PCTFE-/Aluminium-Blisterpackung, die 13 Kapseln (2 x 0,5 mg + 11 x 1 mg) in 5 Einzeldosis-Blistern enthält.

Dosissteigerungsphase (siehe Abschnitt 4.2)

Jede 2-Wochen-Packung enthält zusätzliche Dosen für den Bedarfsfall.

Bezeichnung / Stärke pro Kapsel oder Beutel	Packungsinhalt nach Dosisstufe (Tagesdosis)
PALFORZIA 1 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln	<p>Stufe 1 (3 mg täglich): 48 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält drei 1-mg-Kapseln</p> <p>Stufe 2 (6 mg täglich): 96 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält sechs 1-mg-Kapseln</p>
PALFORZIA 10 mg PALFORZIA 1 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln	<p>Stufe 3 (12 mg täglich): 48 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält eine 10-mg-Kapsel und zwei 1-mg-Kapseln</p>
PALFORZIA 20 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln	<p>Stufe 4 (20 mg täglich): 16 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält eine 20-mg-Kapsel</p> <p>Stufe 5 (40 mg täglich): 32 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält zwei 20-mg-Kapseln</p> <p>Stufe 6 (80 mg täglich): 64 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält vier 20-mg-Kapseln</p>
PALFORZIA 100 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln	<p>Stufe 9 (200 mg täglich): 32 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält zwei 100-mg-Kapseln</p>
PALFORZIA 100 mg PALFORZIA 20 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln	<p>Stufe 7 (120 mg täglich): 32 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält eine 100-mg-Kapsel und eine 20-mg-Kapsel</p> <p>Stufe 8 (160 mg täglich): 64 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält eine 100-mg-Kapsel und drei 20-mg-Kapseln</p> <p>Stufe 10 (240 mg täglich): 64 Kapseln in PVC:PCTFE-/Aluminium-Blistern in einem Karton Jede Blistervertiefung enthält zwei 100-mg-Kapseln und zwei 20-mg-Kapseln</p>

Bezeichnung / Stärke pro Kapsel oder Beutel	Packungsinhalt nach Dosisstufe (Tagesdosis)
PALFORZIA 300 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel	Stufe 11 (300 mg täglich): 15 PET-/Aluminium-/mLLDPE-Folien-Beutel in einem Karton

Erhaltungsphase (siehe Abschnitt 4.2)

Erhaltungsphasenpackung:

Jede Packung PALFORZIA 300 mg Pulver zum Einnehmen enthält 30 PET-/Aluminium-/mLLDPE-Folien-Beutel in einem Karton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Beseitigung

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

Zu nicht verwendeten Arzneimitteln oder Abfallmaterial gehören (eine) geöffnete Kapsel(n) (d. h. leer oder nicht verwendetes Pulver enthaltend) oder (ein) Beutel und zubereitete Mischungen, die nicht innerhalb von 8 Stunden verbraucht wurden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aimmune Therapeutics Ireland Limited
Block B
The Crescent Building
Northwood Crescent
Northwood, Dublin 9
D09 C6X8
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1495/001
EU/1/20/1495/002
EU/1/20/1495/003
EU/1/20/1495/004
EU/1/20/1495/005
EU/1/20/1495/006
EU/1/20/1495/007
EU/1/20/1495/008
EU/1/20/1495/009
EU/1/20/1495/010
EU/1/20/1495/011
EU/1/20/1495/012
EU/1/20/1495/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

08/2022.

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