

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

### **PALFORZIA, Pulver zum Einnehmen**

#### **Zusammensetzung**

##### *Wirkstoffe*

Allergene der Erdnuss (*Arachis hypogaea*)

##### *Hilfsstoffe*

*PALFORZIA 0,5 mg, 1 mg, 10 mg, 20 mg:*

Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

*PALFORZIA 100 mg und 300 mg:*

Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

#### **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

##### *Pulver zum Einnehmen*

##### *PALFORZIA 0,5 mg*

Jede 0,5-mg-Kapsel enthält Allergene der Erdnuss (*Arachis hypogaea*) entsprechend 0,5 mg Erdnussprotein.

##### *PALFORZIA 1 mg*

Jede 1-mg-Kapsel enthält Allergene der Erdnuss (*Arachis hypogaea*) entsprechend 1 mg Erdnussprotein.

##### *PALFORZIA 10 mg*

Jede 10-mg-Kapsel enthält Allergene der Erdnuss (*Arachis hypogaea*) entsprechend 10 mg Erdnussprotein.

##### *PALFORZIA 20 mg*

Jede 20-mg-Kapsel enthält Allergene der Erdnuss (*Arachis hypogaea*) entsprechend 20 mg Erdnussprotein.

##### *PALFORZIA 100 mg*

Jede 100-mg-Kapsel enthält Allergene der Erdnuss (*Arachis hypogaea*) entsprechend 100 mg Erdnussprotein.

##### *PALFORZIA 300 mg*

Jedes 300-mg-Sachet enthält Allergene der Erdnuss (*Arachis hypogaea*) entsprechend 300 mg Erdnussprotein.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

PALFORZIA kann bei Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter\* Diagnose einer klinisch relevanten Erdnussallergie eingesetzt werden, um die ohne Auftreten von allergischen Reaktionen tolerierte Erdnuss-Schwellendosis zu erhöhen.

\* Für die bestätigte Diagnose müssen kumulativ folgende Bedingungen erfüllt sein:

- Anamnese mit allergischen Reaktionen auf Erdnüsse
- Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung (IgE und/oder Hautpricktestung)
- Reaktion in einem oralen Provokationstest bei einer Schwellendosis  $\leq 300$  mg Erdnussprotein oder Nachweis einer starken und schlüssigen Sensibilisierung (siehe RAMSES-Studie in Rubrik «Klinische Wirksamkeit»).

Die Anwendung von PALFORZIA darf nur als ergänzende Massnahme zusätzlich zu einer erdnuss-vermeidenden Ernährung eingesetzt werden.

Die Behandlung mit PALFORZIA kann bei Patienten, die 18 Jahre oder älter sind, gegebenenfalls fortgesetzt werden.

PALFORZIA erhöht während der Behandlung die Erdnuss-Schwellendosis, ab welcher eine Reaktion ausgelöst wird. In der klinischen Entwicklung wurden unter PALFORZIA gegenüber Placebo weniger allergische Reaktionen infolge akzidenteller Erdnusseinnahme gefunden. Doch kam es unter einer Behandlung mit PALFORZIA insgesamt häufiger zu allergischen Reaktionen (meist auf das Präparat), als unter Placebo (meist auf Nahrungsmittel).

Palforzia ist nicht für die sofortige Linderung allergischer Symptome bestimmt und bietet auch keine solche. Eine anhaltende Wirkung nach Absetzen der Behandlung wurde nicht gezeigt.

### Dosierung/Anwendung

Die vorgeschaltete Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe darf nur unter der Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert ist. Zudem muss die jeweilige Gesundheitseinrichtung auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet sein.

Die Behandlung mit PALFORZIA wird in 3 aufeinanderfolgenden Phasen durchgeführt: vorgeschaltete Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltung. Die vorgeschaltete Aufdosierung wird an einem einzigen Tag durchgeführt. Während der Dosissteigerungs- und der Erhaltungsphase ist eine tägliche Anwendung von PALFORZIA erforderlich.

Allen Patienten muss Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion verordnet werden.

### *Therapieeinleitung (vorgeschaltete Aufdosierung)*

Die vorgeschaltete Aufdosierung besteht aus 5 Dosisstufen (0,5-6 mg; **Tabelle 1**), die an einem einzigen Tag über eine Dauer von etwa 4-5 Stunden verabreicht werden.

Vor der Einleitung der Therapie sollte bei den Patienten kein aktives Giemen und kein Ausbruch einer atopischen Erkrankung (z. B. atopische Dermatitis) auftreten und kein Verdacht auf eine interkurrente Erkrankung bestehen.

Die Patienten sollten PALFORZIA in sequentiell erhöhten Dosierungen, beginnend mit 0,5 mg, erhalten. Auf jede Dosis sollte ein Beobachtungszeitraum von mindestens 20 bis 30 Minuten folgen. Nach Gabe der letzten Dosis sollten die Patienten für mindestens 60 min, oder bis sie nach Ansicht des behandelnden Arztes entlassen werden können, beobachtet werden.

**Tabelle 1: Dosis und Kapseldarreichung für die vorgeschaltete Aufdosierung**

<b>Dosis</b>	<b>Kapseldarreichung pro Dosis</b>
0,5 mg	1 × 0,5-mg-Kapsel
1 mg	1 × 1-mg-Kapsel
1,5 mg	1 × 0,5-mg-Kapsel; 1 × 1-mg-Kapsel
3 mg	3 × 1-mg-Kapsel
6 mg	6 × 1-mg-Kapsel

Eine Dosis kann als toleriert betrachtet werden, wenn nicht mehr als vorübergehende leichte Symptome beobachtet werden und keine medizinische Intervention/Therapie erforderlich ist.

Während der vorgeschalteten Aufdosierung muss unabhängig von der jeweils verabreichten Dosis die Anwendung von PALFORZIA abgebrochen werden, wenn schwere Symptome auftreten, insbesondere wenn die Verabreichung von Adrenalin erforderlich ist.

Mit der vorgeschalteten Aufdosierung kann bei diesen Patienten im Ermessen des behandelnden Arztes erneut begonnen werden.

Patienten, die bei der vorgeschalteten Aufdosierung mindestens die 3-mg-Einzeldosis von PALFORZIA tolerieren, sollten vorzugsweise am nächsten Tag zur Einleitung der Dosissteigerung in die Gesundheitseinrichtung kommen.

Patienten, die Dosen bis einschliesslich der 3-mg-Einzeldosis von PALFORZIA nicht vertragen, sind möglicherweise nicht für die Behandlung mit PALFORZIA geeignet.

Kann bei einem Patienten innerhalb von 4 Tagen nach der vorgeschalteten Aufdosierung keine Dosissteigerung eingeleitet werden, sollte die vorgeschaltete Aufdosierung in einer Gesundheitseinrichtung wiederholt werden.

### *Dosissteigerung*

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

Vor der Verabreichung einer neuen erhöhten Dosisstufe sollte bei den Patienten kein aktives Giemen und kein Ausbruch einer atopischen Erkrankung (z. B. atopische Dermatitis) auftreten und kein Verdacht auf eine interkurrente Erkrankung bestehen.

In der Phase der Dosissteigerung sollte nicht mehr als 1 Dosis pro Tag eingenommen werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, an dem Tag, an welchem sie ihre Dosis in der Klinik erhalten, keine weitere Dosis zu Hause einzunehmen.

Die Dosiskonfigurationen für die Phase der Dosissteigerung sind in der **Tabelle 2** dargestellt.

**Tabelle 2: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung**

Dosisstufe	Tagesdosis	Darreichung der Dosis
1	3 mg	3 × 1-mg-Kapsel
2	6 mg	6 × 1-mg-Kapsel
3	12 mg	2 × 1-mg-Kapsel; 1 × 10-mg-Kapsel
4	20 mg	1 × 20-mg-Kapsel
5	40 mg	2 × 20-mg-Kapsel
6	80 mg	4 × 20-mg-Kapsel
7	120 mg	1 × 20-mg-Kapsel, 1 × 100-mg-Kapsel
8	160 mg	3 × 20-mg-Kapsel, 1 × 100-mg-Kapsel
9	200 mg	2 × 100-mg-Kapsel
10	240 mg	2 × 20-mg-Kapsel, 2 × 100-mg-Kapsel
11	300 mg	1 × 300-mg-Sachet

Die Dosissteigerung wird mit einer 3-mg-Dosis (Stufe 1) eingeleitet.

Zur anschliessenden Beurteilung in Bezug auf eine neue Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten etwa alle 2 Wochen in die Gesundheitseinrichtung kommen.

Vor der Einleitung der Erhaltungstherapie müssen die Patienten alle Stufen (Stufen 1-11) der Dosissteigerungsphase abschliessen.

Während der Dosissteigerungsphase werden die nachfolgenden PALFORZIA-Dosen im Abstand von jeweils 2 Wochen erhöht, sofern sie toleriert werden, wie in **Tabelle 2** dargestellt. Die Patienten sollten die Dosissteigerung nicht schneller als in den empfohlenen 2-Wochen-Intervallen durchlaufen.

In der Dosissteigerungsphase müssen die Dosisstufen 1-11 über einen Zeitraum von mindestens 22 Wochen in der nachfolgenden Reihe verabreicht werden: 3 mg, 6 mg, 12 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg, 240 mg und 300 mg (dies entspricht den Stufen 1-11).

Die jeweils erste Dosis einer Dosissteigerungsstufe (Stufe 1-11) von PALFORZIA wird während eines geplanten Klinikbesuchs vorbereitet und verabreicht. Nach Erhalt der Dosis sollten die Patienten für mindestens 60 min, oder bis sie nach Ansicht des behandelnden Arztes entlassen werden können, beobachtet werden.

Eine Dosisstufe kann als toleriert betrachtet werden, wenn nur vorübergehende leichte Symptome beobachtet werden und keine medizinische Intervention/Therapie erforderlich ist.

Wenn Patienten die erste Dosis einer erhöhten Dosisstufe tolerieren, sollten sie zu Hause die Tagesdosis dieser Stufe mindestens 2 Wochen lang fortsetzen.

Wenn Patienten die erste Dosis einer erhöhten Dosisstufe nicht tolerieren, sollten sie die tolerierte Dosis der vorigen Dosisstufe weitere 2 Wochen lang beibehalten. Alternativ kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. [siehe *Richtlinien zur Dosisänderung*].

### *Erhaltungstherapie*

Bevor mit der permanenten therapeutischen Dosis (Erhaltungsdosis) von 300 mg pro Tag begonnen wird, müssen alle Dosisstufen der Dosissteigerungsphase (Stufe 1-11) abgeschlossen sein.

Es sollte nicht mehr als 1 Dosis pro Tag eingenommen werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, an dem Tag, an welchem sie ihre Dosis in der Klinik erhalten, keine weitere Dosis zu Hause einzunehmen.

Die Erhaltungsdosis wird als einzelnes 300-mg-Sachet verabreicht.

Die Erhaltungsdosis kann als toleriert betrachtet werden, wenn nur vorübergehende leichte Symptome beobachtet werden und keine oder nur eine geringfügige medizinische Intervention/Therapie erforderlich ist.

Wenn ein Patient die erste Erhaltungsdosis nicht tolerieren kann, sollte die Stufe reduziert werden. (Siehe *Dosisanpassung aufgrund unerwünschter Wirkungen/Interaktionen*).

Zur Aufrechterhaltung der Wirkung von PALFORZIA ist täglich eine Erhaltungsdosis einzunehmen. Derzeit liegen für PALFORZIA Wirksamkeitsdaten für eine Behandlungsdauer von bis zu 24 Monaten vor.

### *Dosisanpassung aufgrund unerwünschter Wirkungen/Interaktionen*

#### Richtlinien zur Dosisänderung

Dosisänderungen sind während der vorgeschalteten Aufdosierung nicht sinnvoll.

Eine vorübergehende Dosisänderung von PALFORZIA kann für Patienten erforderlich sein, die während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase Allergiesymptome zeigen.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Allergiesymptomen nach der Gabe von PALFORZIA kann bei Patienten höher sein, wenn bei ihnen ein medizinisches Ereignis wie eine interkurrente Erkrankung (z. B. Virusinfektion), eine Verschlimmerung des Asthmas oder andere Co-Faktoren (z. B. körperliche Bewegung, Menstruation, Stress, Müdigkeit, Schlafmangel oder Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln oder Alkoholkonsum) vorliegen. In diesem Fall kann ein vorübergehendes Absetzen oder eine Verringerung der PALFORZIA-Dosis erforderlich sein.

Bei länger als 90 Minuten anhaltenden und/oder schweren, rezidivierenden oder lästigen Symptomen, sollte eine klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt erfolgen und die jeweils beste Vorgehensweise bestimmt werden. Dies kann eine Beibehaltung der Dosisstufe für länger als 2 Wochen, eine Reduktion oder ein Aussetzen der PALFORZIA-Dosen sein. Vor der Verabreichung kann auch eine prophylaktische Behandlung interkurrenter Symptome in Form einer Gabe von H1- und/oder H2-Antihistaminika oder eines Protonenpumpenhemmers in Betracht gezogen werden. Bei ösophagischen Beschwerden sollte auch eine eosinophile Oesophagitis in Betracht gezogen werden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

In der Dosissteigerungsphase kann eine Dosisstufe länger als 2 Wochen beibehalten werden, wenn ein Patient aufgrund von Allergiesymptomen oder aus praktischen Gründen des Patientenmanagements nicht zur nächsten Dosisstufe übergehen kann.

Nach einer Dosisreduktion sollte die Dosissteigerung auf die Erhaltungsdosis von PALFORZIA gemäss **Tabelle 2** durchgeführt werden. Wenn Patienten die erste Dosis einer erhöhten Dosisstufe tolerieren, sollten sie die Tagesdosis dieser Stufe zu Hause mindestens 2 Wochen lang fortsetzen.

#### Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumter Einnahme

Versäumte PALFORZIA-Dosen können ein erhebliches Risiko für die Patienten darstellen, da sie den Verlust des Behandlungseffekts zur Folge haben können. Die Richtlinien in der **Tabelle 3** sind nach Ermessen des behandelnden Arztes anzuwenden.

**Tabelle 3: Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumter Einnahme**

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

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

Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass bei Versäumen einer Tagesdosis die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden sollte.

Wenn 3 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen versäumt werden, sollte den Patienten geraten werden, sich an ihren Arzt zu wenden. Die nächste Dosis muss dann nach entsprechender ärztlicher Beurteilung unter ärztlicher Aufsicht in einer Gesundheitseinrichtung eingenommen werden. Unter Berücksichtigung der Ursache für die versäumten Dosen sollte beurteilt werden, ob die Behandlung geändert oder fortgesetzt werden sollte.

#### *Ältere Patienten*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von PALFORZIA bei Erwachsenen über 55 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

#### *Kinder unter 4 Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PALFORZIA bei Kindern unter 4 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

### *Art der Anwendung*

Die Kapselhüllen dürfen nicht eingenommen werden und müssen nach dem Leeren entsorgt werden.

PALFORZIA, Pulver zum Einnehmen muss nach dem Mischen mit einem altersgemässen weichen Nahrungsmittel oral eingenommen werden.

Nach dem Entleeren einer Kapsel oder eines Sachets muss der Inhalt mit weichen Nahrungsmitteln wie Joghurt, Apfelmus, Pudding oder anderen schmackhaften, altersgemässen Nahrungsmitteln vermischt werden. Die Speisen dürfen nicht erhitzt werden (nicht wärmer als die Raumtemperatur) und müssen Speisen sein, gegen die der Patient nicht zusätzlich allergisch ist. Die Menge des verwendeten Nahrungsmittels sollte so bemessen sein, dass die gesamte PALFORZIA-Dosis in wenigen Löffeln verzehrt werden kann. (Siehe «Sonstige Hinweise- Hinweise für die Handhabung»).

### *Zeitpunkt der Anwendung*

Während der Dosissteigerungs- und der Erhaltungsphase wird bei der Anwendung zu Hause empfohlen, jede Dosis PALFORZIA täglich zu einer festen Zeit als Teil einer Mahlzeit einzunehmen, vorzugsweise am Abend.

Wenn sich der Patient vor der Anwendung stark körperlich betätigt hat, sollte die Anwendung so lange verzögert werden, bis Anzeichen eines hypermetabolischen Zustands (z. B. Hitzegefühl, Schwitzen, schnelles Atmen und/oder schnelle Herzfrequenz) abgeklungen sind.

Patienten sollten vor oder innerhalb von etwa 2 bis 3 Stunden nach der Anwendung möglichst keinen Sport treiben, nicht heiss duschen oder baden.

Patienten sollten PALFORZIA nicht innerhalb von 2 Stunden vor dem Schlafengehen einnehmen.

### **Kontraindikationen**

PALFORZIA ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Schwerem oder nicht kontrolliertem Asthma
- Eosinophile Ösophagitis (EoE) in der Vorgeschichte, andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankungen, chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), Symptome einer Dysphagie oder rezidivierende gastrointestinale Symptome ungeklärter Ätiologie
- Schwerer Mastzellenerkrankung in der Vorgeschichte
- Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung
- Unkontrollierte arterielle Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankungen



### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

#### *Adrenalin*

Patienten, die PALFORZIA erhalten, muss Adrenalin zur Selbstinjektion verordnet werden. Patienten und Pflegepersonen müssen darüber unterrichtet werden, wie sie die Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion erkennen und wie das Adrenalin zur Selbstinjektion richtig angewendet wird. Die Patienten müssen angewiesen werden, nach der Anwendung von Adrenalin unverzüglich medizinische Hilfe zu suchen und bis zu einer ärztlichen Beurteilung die Behandlung mit PALFORZIA abubrechen.

PALFORZIA ist möglicherweise nicht für Patienten geeignet, die Arzneimittel einnehmen, welche die Wirkung von Adrenalin hemmen können:

- *Beta-Rezeptorenblocker*: Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker einnehmen, reagieren möglicherweise nicht auf die Adrenalin-Dosen, die üblicherweise zur Behandlung von schwerwiegenden systemischen Reaktionen einschliesslich Anaphylaxie verwendet werden. Beta-Rezeptorenblocker wirken insbesondere antagonistisch auf die kardiostimulatorische und bronchodilatatorische Wirkung des Adrenalins.
- *Alpha-Rezeptorenblocker, Ergotalkaloide*: Patienten, die Alpha-Rezeptorenblocker einnehmen, reagieren möglicherweise nicht auf die Adrenalin-Dosen, die zur Behandlung von schwerwiegenden systemischen Reaktionen einschliesslich Anaphylaxie verwendet werden. Alpha-Rezeptorenblocker wirken insbesondere antagonistisch auf die vasokonstriktive und hypertensive Wirkung des Adrenalins. In ähnlicher Weise können Ergotalkaloide den Pressoreffekt des Adrenalins aufheben.

PALFORZIA sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es in Verbindung mit Arzneimitteln eingenommen wird, welche die Wirkung von Adrenalin verstärken können. Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- *trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase-Hemmer und bestimmte Antihistaminika*. Bei Patienten, die trizyklische Antidepressiva, Levothyroxin-Natrium, Monoaminoxidase-Hemmer und die Antihistaminika Chlorpheniramin und Diphenhydramin einnehmen, können die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Adrenalin verstärkt werden.
- *Herzglykoside, Diuretika*: Patienten, die unter der Behandlung mit Herzglykosiden oder Diuretika Adrenalin erhalten, sollten sorgfältig auf die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen beobachtet werden.

#### *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 PALFORZIA zu erwarten. Diese Reaktionen sind gewöhnlich leicht oder mässig ausgeprägt, es

können jedoch auch schwerere Reaktionen nach bis zu 4 Stunden nach PALFORZIA Einnahme auftreten. Für Patienten, die mässige oder schwere unerwünschte allergische Reaktionen auf PALFORZIA zeigen, sollten Dosisänderungen in Betracht gezogen werden (Siehe *Dosisanpassung aufgrund unerwünschter Wirkungen/Interaktionen - Richtlinien zur Dosisänderung*).

PALFORZIA kann systemische allergische Reaktionen einschliesslich Anaphylaxie verursachen, die lebensbedrohlich sein können. Bei Patienten, bei denen es in den letzten 60 Tagen zu einer schweren oder lebensbedrohlichen Anaphylaxie gekommen ist, darf mit der Behandlung mit PALFORZIA nicht begonnen werden.

Schwere Nebenwirkungen wie Schluckbeschwerden, Atembeschwerden, Stimmveränderungen oder Völlegefühl im Hals erfordern eine sofortige Behandlung, einschliesslich der Verwendung von Adrenalin, und eine anschliessende medizinische Beurteilung.

Die Patienten müssen geschult werden, die Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen zu erkennen. Die Patienten sollten angewiesen werden, vor der Verabreichung der nächsten Dosis von PALFORZIA einen Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome einer eskalierenden oder anhaltenden allergischen Reaktion auftreten. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Reaktion unverzüglich zu behandeln und sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion entwickeln. Allergische Reaktionen können eine Behandlung mit Adrenalin erfordern.

### *Erhöhung der Erdnuss-Schwellendosis*

Mit PALFORZIA kann nicht bei allen Patienten eine Erhöhung der Erdnuss-Schwellendosis erreicht werden. Zur Aufrechterhaltung einer einmal erreichten Erhöhung ist die tägliche Anwendung der Erhaltungsdosis von 300 mg erforderlich.

### *Asthma*

Bei Patienten mit Asthma muss sichergestellt sein, dass ihr Asthma unter Kontrolle ist, bevor die Behandlung mit PALFORZIA eingeleitet wird. PALFORZIA wurde nicht an Patienten unter systemischer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden geprüft. Bei Patienten mit einer akuten Exazerbation des Asthmas sollte die Immuntherapie mit PALFORZIA vorübergehend ausgesetzt werden. Bei Patienten mit rezidivierenden Asthma-Exazerbationen sollte eine erneute Beurteilung stattfinden und ein Abbruch der PALFORZIA-Therapie in Betracht gezogen werden.

### *Begleiterkrankungen*

PALFORZIA 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: ausgeprägte Beeinträchtigung der Lungenfunktion (chronisch oder

akut, z. B. schwere Mukoviszidose), instabile Angina, frischer Myokardinfarkt, signifikante Arrhythmien, kongenitale zyanotische Herzerkrankung, unkontrollierte Hypertonie und erbliche Stoffwechselerkrankungen.

### *Eosinophile Ösophagitis (EoE)*

EoE wurde im Zusammenhang mit OIT einschliesslich PALFORZIA berichtet. Bei Patienten mit schweren oder anhaltenden gastrointestinalen Symptomen wie Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Brustkorbschmerz oder Abdominalschmerz muss PALFORZIA abgesetzt und die Diagnose EoE in Betracht gezogen werden.

### *Gastrointestinale Nebenwirkungen*

Bei chronischen/rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen, insbesondere des oberen Magen-Darm-Trakts (Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie), sollte diagnostisch die Möglichkeit einer EoE in Betracht gezogen werden.

Für Patienten mit chronischen oder rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen kann eine Änderung der Dosis erwogen werden.

### *Begleitende Immuntherapie mit Allergenen*

PALFORZIA wurde nicht an Patienten geprüft, die eine begleitende Immuntherapie mit Allergenen erhalten.

## **Interaktionen**

Es wurden keine formellen Interaktionsstudien mit PALFORZIA durchgeführt.

## **Schwangerschaft, Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Die Behandlung mit PALFORZIA sollte nicht während der Schwangerschaft eingeleitet werden. Es liegen keine Daten zu klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von PALFORZIA bei Schwangeren vor.

Eine Behandlung mit PALFORZIA ist mit dem Risiko von allergischen Reaktionen einschliesslich Anaphylaxie verbunden, insbesondere in den ersten 12 Monaten der Therapie. 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 von PALFORZIA auf das Immunsystem von Mutter und Fötus während der Schwangerschaft unbekannt.

Bei Patientinnen, die unter PALFORZIA schwanger werden, sollten die Vorteile einer Fortsetzung der Behandlung mit fortgesetzt erhöhter Schwellendosis gegen die Risiken von PALFORZIA induzierten anaphylaktischen Reaktionen bei einer Fortführung der Behandlung abgewogen werden.

### *Stillzeit*

Für die Beurteilung der Wirkungen von PALFORZIA auf das gestillte Kind oder auf die Milchproduktion und den Übergang des Arzneimittels in die Muttermilch der stillenden Frau liegen keine Daten vor. Neben dem Nutzen des Stillens für die Entwicklung und die Gesundheit sollten auch die klinische Notwendigkeit der Anwendung von PALFORZIA bei 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 PALFORZIA auf die Fertilität vor.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Der Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder auf die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen wurde nicht spezifisch untersucht.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Das Sicherheitsprofil von PALFORZIA bei 4-17 Jahre alten Patienten mit Erdnussallergie stammt aus 5 klinischen Studien mit 944 Patienten, die mindestens 1 Dosis PALFORZIA erhielten.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter PALFORZIA waren Abdominalschmerz, Rachenreizung, Übelkeit, Juckreiz, Erbrechen, Urtikaria, oraler Pruritus, Schmerzen im Oberbauch und abdominale Beschwerden. Der Schweregrad der meisten Ereignisse war leicht oder mässig. Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen war während der Dosissteigerung (85,7%) grösser als während der vorgeschalteten Aufdosierung (45,1%) und der Erhaltungsphase (57,7%). Im Zeitraum von 0 bis 13 Wochen bis zum Zeitraum von > 52 Wochen (während der Erhaltungstherapie mit 300 mg/Tag) nahm in der Regel die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen ab, was teilweise auch durch Studienabbrüche bei einer geringen Anzahl von Patienten mit schweren Nebenwirkungen und die damit verbundene Selektion der Studienpopulation bedingt sein kann.

Bei den Patienten, die PALFORZIA absetzten (11,4%), erfolgte der Abbruch wegen einer (1) oder mehrerer unerwünschter Wirkungen. Bei der Mehrheit der Patienten erfolgte der Abbruch während der Dosissteigerungsphase (8,7%). Während der vorgeschalteten Aufdosierung brachen 2,1% und während der täglichen 300-mg-Dosierung brachen 1,2% die Therapie ab. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die während der Dosissteigerungsphase zum Abbrechen der

Studienmedikation führten, waren Abdominalschmerz, Erbrechen, Übelkeit und systemische allergische Reaktionen, einschliesslich Anaphylaxie.

Die mediane Zeit von der Verabreichung von PALFORZIA in den Prüfzentren 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.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Wirkungen

**Tabelle 4** beruht auf Daten aus den klinischen Studien von PALFORZIA. Die aufgeführten Ereignisse sind nach den Häufigkeiten gemäss MedDRA-Konvention in Gruppen aufgeteilt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 4: Unerwünschte Wirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig</i>	Konjunktivitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Sehr häufig</i>	Anaphylaktische Reaktion (leicht oder mässig)
	<i>Häufig</i>	Anaphylaktische Reaktion (schwer)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Kopfschmerz
	<i>Gelegentlich</i>	Geschmacksstörung Sabbern
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Augenjucken Okuläre Hyperämie Schwellung des Auges
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Häufig</i>	Ohrenjucken
	<i>Gelegentlich</i>	Ohrenschmerzen
Gefässerkrankungen	<i>Häufig</i>	Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr häufig</i>	Rachenreizung Husten Niesen Engegefühl im Hals

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkung
	<i>Häufig</i>	Giemen Atemnot Parästhesie im Pharynxbereich Chronisches Räuspern Dysphonie
	<i>Gelegentlich</i>	Pharynxödem Ersticken
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>	Abdominalschmerz Übelkeit Erbrechen Oraler Pruritus Abdominale Beschwerden Schmerzen Oberbauch Parästhesie oral Pruritus der Lippe
	<i>Häufig</i>	Lippe geschwollen Diarrhö Dysphagie Gastroösophageale Refluxerkrankung
	<i>Gelegentlich</i>	Eosinophile Ösophagitis Geschwollene Zunge Vergrösserte Uvula
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig</i>	Pruritus Urtikaria Erythem Ausschlag
	<i>Häufig</i>	Schwellendes Gesicht Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig</i>	Brustkorbbeschwerden Brustkorbschmerz Ermüdung Fremdkörpergefühl
	<i>Gelegentlich</i>	Gesichtsödem

### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

#### *Anaphylaxie (schwere systemische allergische Reaktionen)*

In den Ergebnissen der klinischen Studien 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.

In kontrollierten klinischen Studien wurden systemische allergische Reaktionen jeglicher Schweregrade unter PALFORZIA häufiger beobachtet als unter Placebo (136 Ereignisse bei 841 Patienten versus 15/335). Dagegen waren allergische Reaktionen im Rahmen einer akzidentellen Erdnuss-Exposition unter PALFORZIA seltener als unter Placebo (47 Ereignisse bei 841 Patienten versus 39/335). Die Reaktionen waren meist nicht bedrohlich und die Mehrheit war leicht bis mässig ausgeprägt. Adrenalin wurde bei 5.7% Patienten unter PALFORZIA und 2.7% der Patienten unter Placebo eingesetzt. Bei 10 Patienten traten schwere systemische Reaktionen auf. Alle diese Fälle traten unter der Behandlung mit PALFORZIA auf. Bei 8/10 Fälle traten die Reaktionen innerhalb von 2 Stunden nach Behandlung ein (Median 54 Minuten).

#### *Eosinophile Ösophagitis (EoE)*

In den klinischen Studien wurde EoE bei 5 von 944 Patienten (0,5%) diagnostiziert und bei 3 der Patienten (0,3%) als therapiebedingt betrachtet. Der Schweregrad der EoE wurde bei 2 Patienten (0,2%) als leicht, bei 2 Patienten (0,2%) als mässig und bei 1 Patienten (0,1%) als schwer eingestuft. Bei allen 5 Patienten mit EoE wurde die Studienbehandlung abgesetzt.

#### *Sicherheit bei Patienten im Alter von 18 Jahren und darüber*

Das Sicherheitsprofil von PALFORZIA bei Patienten, die während der Teilnahme an dem klinischen Phase-3-Studienprogramm 18 Jahre alt wurden, ähnelte dem Sicherheitsprofil der gesamten 4 bis 17 Jahre alten Population.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **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. Bei schweren Reaktionen wie Angioödem, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden, Stimmveränderungen oder Völlegefühl im Hals ist eine sofortige Behandlung mit dem (den) entsprechenden symptomatischen Arzneimittel(n) und eine Nachsorge mit ärztlicher Beurteilung erforderlich.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

#### *ATC-Code*

V01AA08.

#### *Wirkungsmechanismus*

PALFORZIA kann die ohne Auftreten einer allergischen Reaktion tolerierte Erdnuss-Schwellendosis bei Patienten mit Erdnussallergie erhöhen. Der genaue Mechanismus der Therapie ist nur unvollständig aufgeklärt.

#### *Pharmakodynamik*

Unter Behandlung mit PALFORZIA wurde eine Erhöhung von Erdnuss-spezifischen IgG G4 beobachtet. Eine klinische Relevanz dieser Laborveränderungen wurde bis anhin nicht gezeigt. Aufgrund der aktuellen Datenlage muss davon ausgegangen werden, dass nach Unterbruch oder Abbruch der Behandlung die therapie-induzierte Erhöhung der Erdnuss-Schwellendosis innerhalb von wenigen Tagen verloren geht.

Bis zum Nachweis krankheits-modifizierender Wirkungen ist die Einnahme einer täglichen Erhaltungsdosis erforderlich.

#### *Klinische Wirksamkeit*

In allen klinischen Studien mit PALFORZIA wurde die Wirksamkeit mithilfe einer DBPCFC gemessen. Diese Nahrungsmittel-Provokation ist ein Modell für die reale, zufällige Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen. Sie wurde in Bezug auf die Sicherheit, Beurteilung und die Bewertung gemäss den Practical Allergy (PRACTALL) -Richtlinien durchgeführt, mit der Erweiterung um eine 600-mg-Proteindosis (zwischen den Provokationsdosen von 300 mg und 1.000 mg).

#### *Phase 2*

ARC001, die Studie mit erstmaliger Anwendung am Menschen, war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-2-Studie, die bis zu 9 Monate lang durchgeführt wurde und die Wirksamkeit von PALFORZIA im Vergleich zu Placebo bei Erdnussallergikern im Alter von 4 bis 26 Jahren belegen sollte. Zu Beginn zeigten die Patienten dosislimitierende Symptome, nachdem sie  $\leq 100$  mg Erdnussprotein in einer DBPCFC konsumiert hatten. Bei der DBPCFC zum Abschluss vertrugen 23 von 29 (79%) der mit PALFORZIA behandelten



Patienten gegenüber 5 von 26 (19%) der mit Placebo behandelten Patienten die höchste Einzeldosis von mindestens 300 mg Erdnussprotein bei nicht mehr als leichten Allergiesymptomen nach einer medianen Behandlungsdauer von 22 Wochen, darunter 2 Wochen mit 300 mg/Tag.

### *Phase 3*

Die Wirksamkeit von PALFORZIA wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen, zulassungsrelevanten Phase-3-Studien, PALISADE und ARTEMIS, an Erdnussallergikern nachgewiesen. Beide Studien rekrutierten Patienten mit anamnestisch dokumentierter Erdnussallergie und dosisbegrenzenden Symptomen, nachdem sie bei einer Screening-DBPCFC Erdnussprotein in steigender Dosierung konsumiert hatten. Patienten mit einem schweren oder lebensbedrohlichen Anaphylaxie-Ereignis innerhalb von 60 Tagen sowie Patienten mit schwerem oder unkontrolliertem Asthma wurden von den Studien ausgeschlossen. Nach einer verblindeten Behandlung über etwa 6 Monate mit Dosissteigerung und 3 oder 6 Monaten Erhaltungstherapie mit PALFORZIA oder Placebo absolvierten die Patienten eine Abschluss-DBPCFC, um die therapieinduzierte Erhöhung der ohne Auftreten schwerer allergischer Reaktion tolerierten Schwellendosis gegenüber Erdnüssen zu beurteilen.

PALISADE rekrutierte für die in der primäre Wirksamkeitsanalyse analysierten Population 496 Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. In dieser Studie zeigten die geeigneten Patienten dosislimitierende Symptome, nachdem sie  $\leq 100$  mg Erdnussprotein in der Screening-DBPCFC konsumiert hatten. Die demographischen Daten und Merkmale zu Therapiebeginn waren bei den Behandlungsgruppen gut abgestimmt. Von den mit PALFORZIA behandelten Patienten in der primären Analysepopulation hatten 72% systemische allergische Reaktionen in der Vorgeschichte, 66% berichteten über mehrere Nahrungsmittelallergien, 63% hatten eine atopische Dermatitis in der Vorgeschichte und 53% hatten aktuell oder früher eine Asthmediagnose erhalten. Die Patientenpopulation für die primäre Analyse war zu 78% weiss und zu 57% männlich. Das mediane Alter der Patienten betrug 9 Jahre. Nach etwa 1 Jahr verblindeter Studienbehandlung (~ 6 Monate mit Dosissteigerung und ~ 6 Monate mit Erhaltungstherapie) absolvierten die Patienten eine Abschluss-DBPCFC, um die Erhöhung der Schwellendosis gegenüber Erdnüssen zu beurteilen.

ARTEMIS rekrutierte Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren in Europa. Die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse bestand aus 175 Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. In dieser Studie zeigten die geeigneten Patienten dosislimitierende Symptome, nachdem sie in der Screening-DBPCFC  $\leq 300$  mg Erdnussprotein konsumiert hatten. Die demographischen Daten und Merkmale zu Therapiebeginn waren bei den Behandlungsgruppen im Allgemeinen gut abgestimmt. Unter den Patienten in der primären Analysegruppe gab es andere Lebensmittelallergien als Erdnuss in der Vorgeschichte (61,4% AR101, 48,8% Placebo), atopische Dermatitis (59,1%, 51,2%), allergische Rhinitis (47,7%, 37,2%) und

Asthma (42,4%, 32,6%). Das mediane Alter lag bei 8,0 Jahren. Mehr als die Hälfte war männlich (54,3%) und die meisten Patienten waren weiss (81,7%). Nach etwa 9 Monaten verblindeter Studienbehandlung (~ 6 Monate mit Dosissteigerung und ~ 3 Monate mit Erhaltungstherapie) absolvierten die Patienten eine Abschluss-DBPCFC, um die Erhöhung der Schwellendosis gegenüber Erdnüssen zu beurteilen.

### RAMSES (Real-World AR101 Market-Supporting Experience Study)

Bei der Studie handelte es sich um einen doppelblinden, placebo-kontrollierten 2:1-Parallelgruppenvergleich einer Behandlung mit Up-Dosing bis zum Erreichen der Dosis von 300 mg/Tag. Die gesamte Studie dauerte maximal 48 Wochen. Bei den Patienten handelte es sich um insgesamt 506 Kinder und Jugendliche mit einer Erdnussallergie in der Anamnese und deutlicher Sensibilisierung (serologisch sensibilisiert auf Erdnuss  $\geq 14$  kUA/L, im Hautpricktest mit Quaddeln  $\geq 8$  mm). Das primäre Ziel war es, die Sicherheit zu untersuchen. Unter PALFRORZIA (AR 101) traten im Vergleich zu Placebo mehr Behandlungsabbrüche und allergische Ereignisse auf. Allerdings gab es unter der Behandlung mit PALFRORZIA weniger unerwünschte Ereignisse, die eine versehentliche Allergenexposition ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation beinhalteten.

### *Wirksamkeitsdaten*

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in PALISADE und ARTEMIS war der Anteil der Patienten 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 Symptomen tolerierten. Wichtige sekundäre Endpunkte in dieser Altersgruppe waren die Bestimmung der Patientenrate, welche Schwellendosen von 300 mg und 600 mg Erdnussprotein tolerierten und der maximale Schweregrad der Symptome bei der Abschluss-DBPCFC.

### Erhöhung der tolerierten Erdnuss- Schwellendosis

Insgesamt führte die Behandlung mit PALFORZIA sowohl in PALISADE als auch in ARTEMIS zu statistisch signifikanten Unterschieden gegenüber Placebo betreffend den Anteil der Patienten, die bei der Abschluss-DBPCFC eine Einzeldosis von 300, 600 oder 1.000 mg Erdnussprotein bei nicht mehr als leichten Allergiesymptomen tolerierten. Die Zusammenfassung der Anteil für den primären und den sekundären Wirksamkeitsendpunkt für die ITT- (Intention-to-treat) Populationen in PALISADE und ARTEMIS ist in **Tabelle 6** dargestellt.

**Tabelle 6: PALISADE und ARTEMIS: Zusammenfassung der Ansprechraten für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Population, 4-17 Jahre)**

Endpunkt	PALISADE		ARTEMIS	
	PALFORZIA N = 372	Placebo N = 124	PALFORZIA N = 132	Placebo N = 43
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>				
Anteil Patienten 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)
Therapieunterschied (PALFORZIA - Placebo) [95% KI] [2]	47,8% (38,0; 57,7)		56,0% (44,1; 65,2)	
p-Wert [2]	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b>				
Anteil Patienten 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)
Therapieunterschied (PALFORZIA - Placebo) [95% KI] [2]	63,2% (53,0; 73,3)		58,9% (44,2; 69,3)	
p-Wert [2]	< 0,0001		< 0,0001	
Ansprechraten: Anteil Patienten 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)
Therapieunterschied (PALFORZIA - Placebo) [95% KI] [2]	68,5% (58,6; 78,5)		57,2% (41,2; 69,3)	
p-Wert [2]	< 0,0001		< 0,0001	

Patienten ohne Abschluss-DBPCFC wurden als Non-Responder gezählt.

[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, bedingungsfreien Konfidenzgrenzen anhand der Score-Statistik, p-Werte basieren auf dem exakten Fisher-Test.

In PALISADE zeigten in der Completer-Population (d.h. alle Patienten, die die Behandlung abschliessen und eine auswertbaren Abschluss DBPCFC haben) die mit PALFORZIA behandelten Patienten Ansprechraten von 63,2%, 84,5% bzw. 96,3% bei den Einzeldosis-Provokationsdosen von 1000, 600 bzw. 300 mg Erdnussprotein.

In ARTEMIS zeigten in der Completer-Population die mit PALFORZIA behandelten Probanden Ansprechraten von 72,6%, 84,9% bzw. 91,5% bei den Einzeldosis-Provokationsdosen von 1000, 600 bzw. 300 mg Erdnussprotein.

Maximaler Schweregrad der Symptome

Diese Daten (zusammengefasst in der **Tabelle 7**) zeigen, dass bei allen getesteten Erdnussproteinindosen die mit PALFORZIA behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten weniger schwere Symptome entwickelten.

**Tabelle 7: PALISADE und ARTEMIS: Maximaler Schweregrad der Symptome bei der Abschluss-DBPCFC (ITT-Population, 4-17 Jahre)**

Endpunkt	PALISADE		ARTEMIS	
	PALFORZIA N = 372	Placebo N = 124	PALFORZIA N = 132	Placebo N = 43
Maximaler Schweregrad der Symptome bei allen Provokationsdosen [1]				
Keine	140 (37,6%)	3 (2,4%)	47 (35,6%)	0 (0,0%)
Leicht	119 (32,0%)	35 (28,2%)	55 (41,7%)	16 (37,2%)
Mässig	94 (25,3%)	73 (58,9%)	24 (18,2%)	20 (46,5%)
Schwer	19 (5,1%)	13 (10,5%)	6 (4,5%)	7 (16,3%)
p-Wert [2]	< 0,0001		< 0,0001	

- [1] Patienten ohne Abschluss-DBPCFC wurde der maximale Symptomschweregrad während der Screening-DBPCFC zugeschrieben (keine Veränderung gegenüber dem Screening).
- [2] Der Therapieunterschied wurde – stratifiziert nach geografischer Region [Europa, Nordamerika (PALISADE) und Land (ARTEMIS)] – mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik (mit gleichmässig verteilten Werten) getestet.

*Ansprechraten bei Probanden, die während der Therapie 18 Jahre alt wurden*

Die Ansprechrate der Patienten, die während ihrer Teilnahme an einer PALFORZIA-Studie 18 Jahre alt wurden und die bei der Abschluss DBPCFC eine Toleranz gegenüber einer einzelnen höchsten Dosis von mindestens 1000 mg Erdnuss-Protein bei nicht mehr als leichte allergische Symptomen zeigten (15/27; 55.6%), stimmte mit der primären Gesamtwirksamkeit bei den Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren überein.

*Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten und bei Patienten über 18 Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PALFORZIA bei Kindern unter 4 Jahren und bei Patienten, die bei Einleitung der Therapie über 18 Jahre alt sind ist bisher noch nicht erwiesen.

*Langzeitdaten*

Der Nachweis der Langzeitwirksamkeit erfolgte an 103 resp. 26 Patienten, welche durch ihre Teilnahme sowohl an PALISADE als auch an der unverblindeten Anschlussstudie ARC004 eine 12- bzw. 18-monatige PALFORZIA-Erhaltungstherapie mit der permanenten therapeutischen Dosis (300 mg täglich) abgeschlossen haben. Ein Vergleich der Ansprechraten nach längerfristiger PALFORZIA-Erhaltungstherapie kann angestellt werden durch Vergleich der Ansprechraten in den ARC004-Kohorten, welche eine 12- bzw. 18-monatige Erhaltungstherapie erhalten hatten, mit den Patienten, welche die Studie PALISADE abgeschlossen hatten (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Prozentsatz der bei der Abschluss-DBPCFC tolerierten Provokationsdosen nach verlängerter Erhaltungstherapie (PALISADE- und ARC004-Completer-Populationen, 4-17 Jahre)**

	PALISADE	ARC004	
	<b>6 Monate Erhaltungstherapie (N = 296)</b>	<b>12 Monate Erhaltungstherapie (N = 103)</b>	<b>18 Monate Erhaltungstherapie (N = 26)</b>
Patienten, welche eine Einzeldosis Erdnussprotein tolerierten (Ansprechrate) [95%-KI]			
2000 mg	nicht zutreffend [1]	50 (48,5%) [38,6%; 58,6%]	21 (80,8%) [60,6%; 93,4%]
1000 mg	187 (63,2%) [57,5%; 68,5%]	83 (80,6%) [71,6%; 87,7%]	25 (96,2%) [80,4%; 99,9%]
600 mg	250 (84,5%) [79,9%; 88,1%]	92 (89,3%) [81,7%; 94,5%]	25 (96,2%) [80,4%; 99,9%]
300 mg	285 (96,3%) [93,5%; 97,9%]	101 (98,1%) [93,2%; 99,8%]	26 (100%) [86,8%; 100,0%]

[1] In PALISADE waren 1000 mg Erdnussprotein die höchste Provokationsdosis.

### Pharmakokinetik

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 Lumen des Gastrointestinaltraktes zu Aminosäuren und kleinen Polypeptiden hydrolysiert.

#### *Absorption*

Keine Angaben.

#### *Distribution*

Keine Angaben.

#### *Metabolismus*

Keine Angaben.

### *Elimination*

Keine Angaben.

### **Präklinische Daten**

Es wurden keine konventionellen präklinischen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Inkompatibilitäten*

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

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Nicht über 25°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

#### *Hinweise für die Handhabung*

Um den Inhalt einer Kapsel zu entleeren, ziehen Sie die beiden Enden der Kapsel vorsichtig auseinander und rollen sie vorsichtig zwischen Finger und Daumen.

Die Sachets sollten durch sorgfältiges Schneiden oder Reißen entlang der angegebenen Linie geöffnet werden.

Nach dem Öffnen klopfen Sie vorsichtig auf die beiden Hälften der Kapsel oder auf das Sachet um sicherzustellen, dass das gesamte Pulver entleert wird.

Waschen Sie sich die Hände sofort nach der Handhabung der PALFORZIA-Kapseln oder -Sachets. Vermeiden Sie das Einatmen des Pulvers, da dies zu einer Verschlechterung des Asthmas oder zu einer allergischen Reaktion führen kann.

PALFORZIA darf nicht zu Lebensmitteln hinzugefügt werden, die vor dem Verzehr über Raumtemperatur erhitzt wurden.

Stellen Sie sicher, dass PALFORZIA so bald wie möglich konsumiert wird, nachdem es soweit wie möglich mit dem Nahrungsmittel gemischt wurde.

Das Volumen des Nahrungsmittels sollte so bemessen sein, dass die gesamte Dosis in wenigen Löffeln verzehrt werden kann.

PALFORZIA sollte sofort nach dem Mischen verzehrt werden, kann aber bei Bedarf gemischt und bis zu 8 Stunden lang gekühlt werden.

### Zulassungsnummer

67733 (Swissmedic)

### Packungen

Nur zur ärztlichen Anwendung - Packung zur Einleitungstherapie (vorgeschalteten Aufdosierung):

2 Kapseln à 0.5 mg, 11 Kapseln à 1 mg (entspricht 5 Dosen) [A]

Packungen zur Dosissteigerung:

Stufe 1 (3 mg):	48 Kapseln à 1mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 2 (6 mg):	96 Kapseln à 1 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 3 (12 mg):	32 Kapseln à 1 mg, 16 Kapseln à 10 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 4 (20 mg):	16 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 5 (40 mg):	32 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 6 (80 mg):	64 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 7 (120 mg):	16 Kapseln à 20 mg, 16 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 8 (160 mg):	48 Kapseln à 20 mg, 16 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 9 (200 mg):	32 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 10 (240 mg):	32 Kapseln à 20 mg, 32 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) [A]
Stufe 11 (300 mg):	15 Sachets à 300 mg (entspricht 15 Dosen) [A]

Packungen zur Erhaltungstherapie:

30 Sachets à 300 mg (entspricht 30 Dosen) [A]

### Zulassungsinhaberin

Aimmune Therapeutics Switzerland GmbH, 4052 Basel

### Stand der Information

November 2020