ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PALFORZIA 0,5 mg polvere orale in capsule da aprire
PALFORZIA 1 mg polvere orale in capsule da aprire
PALFORZIA 10 mg polvere orale in capsule da aprire
PALFORZIA 20 mg polvere orale in capsule da aprire
PALFORZIA 100 mg polvere orale in capsule da aprire
PALFORZIA 300 mg polvere orale in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PALFORZIA 0,5 mg polvere orale in capsule da aprire

Ogni capsula contiene 0,5 mg di proteina di arachidi sotto forma di polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea* L. (arachidi).

PALFORZIA 1 mg polvere orale in capsule da aprire

Ogni capsula contiene 1 mg di proteina di arachidi sotto forma di polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea* L. (arachidi).

PALFORZIA 10 mg polvere orale in capsule da aprire

Ogni capsula contiene 10 mg di proteina di arachidi sotto forma di polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea* L. (arachidi).

PALFORZIA 20 mg polvere orale in capsule da aprire

Ogni capsula contiene 20 mg di proteina di arachidi sotto forma di polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea* L. (arachidi).

PALFORZIA 100 mg polvere orale in capsule da aprire

Ogni capsula contiene 100 mg di proteina di arachidi sotto forma di polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea* L. (arachidi).

PALFORZIA 300 mg polvere orale in bustina

Ogni bustina mg contiene 300 mg di proteina di arachidi sotto forma di polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea* L. (arachidi).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale di colore da bianco a beige in capsule da aprire o bustina.

PALFORZIA 0,5 mg polvere orale in capsule da aprire

Polvere orale in capsule rigide opache bianche (16 x 6 mm)

PALFORZIA 1 mg polvere orale in capsule da aprire

Polvere orale in capsule rigide opache rosse (16 x 6 mm)

PALFORZIA 10 mg polvere orale in capsule da aprire

Polvere orale in capsule rigide opache blu (23 x 9 mm)

PALFORZIA 20 mg polvere orale in capsule da aprire

Polvere orale in capsule rigide opache bianche (23 x 9 mm)

PALFORZIA 100 mg polvere orale in capsule da aprire

Polvere orale in capsule rigide opache rosse (23 x 9 mm)

PALFORZIA 300 mg polvere orale in bustina

Polvere orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PALFORZIA è indicato per il trattamento di pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni con diagnosi confermata di allergia alle arachidi. La terapia con PALFORZIA può proseguire nei pazienti di età pari o superiore a 18 anni.

PALFORZIA deve essere abbinato a una dieta che escluda le arachidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato nella diagnosi e nel trattamento delle malattie allergiche.

L'incremento graduale della dose iniziale e la prima dose di ciascuno dei livelli di somministrazione a dosi crescenti devono avvenire in una struttura sanitaria predisposta a gestire potenziali reazioni allergiche severe.

Il paziente deve sempre avere a disposizione adrenalina (epinefrina) autoiniettabile.

Posologia

Il trattamento con PALFORZIA si somministra in 3 fasi sequenziali: incremento graduale della dose iniziale, somministrazione a dosi crescenti e mantenimento.

Per ciascun livello di dose durante il periodo di somministrazione a dosi crescenti, le dosi somministrate in clinica e a casa devono provenire dallo stesso lotto per evitare variazioni della gamma di potenza (vedere paragrafo 4.4).

Nella Tabella 1, Tabella 2, Tabella 3, Tabella 4 e Tabella 5 sono riportati gli schemi di somministrazione per ciascuna fase.

Un livello di dose può essere ritenuto tollerato se si osservano unicamente sintomi transitori, che richiedono un intervento minimo o nullo in termini di assistenza medica/terapia.

Fase di incremento graduale della dose iniziale

L'incremento graduale della dose iniziale deve essere somministrata in un'unica giornata sotto la supervisione di un operatore sanitario presso una struttura sanitaria in grado di gestire reazioni allergiche potenzialmente gravi, compresa l'anafilassi.

L'incremento graduale della dose iniziale deve essere somministrata in ordine sequenziale in una sola giornata, iniziando con 0,5 mg e arrivando a 3 mg per i pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni, e a 6 mg per i pazienti di età compresa tra 4 e 17 anni (vedere le Tabelle 1 e 2).

Tabella 1: Dose e presentazione delle capsule per l'incremento graduale della dose iniziale per i pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni

Dose	Presentazione delle capsule per dose
0,5 mg	1 capsula da 0,5 mg
1 mg	1 capsula da 1 mg
1,5 mg	1 capsula da 0,5 mg + 1 capsula da 1 mg
3 mg	3 capsule da 1 mg

Tabella 2: Dose e presentazione delle capsule per l'incremento graduale della dose iniziale per i pazienti di età compresa tra 4 e 17 anni

Dose	Presentazione delle capsule per dose
0,5 mg	1 capsula da 0,5 mg
1 mg	1 capsula da 1 mg
1,5 mg	1 capsula da 0,5 mg + 1 capsula da 1 mg
3 mg	3 capsule da 1 mg
6 mg	6 capsule da 1 mg

Lo stesso schema per l'incremento graduale della dose iniziale viene utilizzato per i pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni e per i pazienti di età compresa tra 4 e 17 anni.

Tra una dose e l'altra deve intercorrere un intervallo di osservazione di 20-30 minuti.

Non si deve omettere nessun livello di dose.

Dopo l'ultima dose, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 60 minuti fino a quando non risultano idonei a essere dimessi.

Se durante l'incremento graduale della dose iniziale si osservano sintomi che richiedono un intervento medico (per esempio l'uso di adrenalina) con una qualsiasi dose, il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti che tollerano almeno la dose singola di 1 mg (età compresa tra 1 e 3 anni) o almeno la dose singola di 3 mg (età compresa tra 4 e 17 anni) di PALFORZIA durante la fase di incremento graduale della dose iniziale devono ripresentarsi nella struttura sanitaria per iniziare la fase di somministrazione a dosi crescenti.

Se possibile, la somministrazione a dosi crescenti deve iniziare il giorno successivo all'incremento graduale della dose iniziale.

Se il paziente non può iniziare la somministrazione a dosi crescenti entro 4 giorni, sarà necessario ripetere l'incremento graduale della dose iniziale presso una struttura sanitaria.

Fase di somministrazione a dosi crescenti

Prima di iniziare la somministrazione a dosi crescenti è necessario completare l'incremento graduale della dose iniziale.

Pazienti da 1 a 3 anni

La somministrazione a dosi crescenti prevede 12 livelli di dose e inizia con la dose di 1 mg (Livello 0) fino ad arrivare al Livello 11 (vedere Tabella 3).

Pazienti da 4 a 17 anni

La somministrazione a dosi crescenti prevede 11 livelli di dose e inizia alla dose di 3 mg (Livello 1) fino ad arrivare al Livello 11 (vedere Tabella 4).

La prima dose di ogni nuovo livello della somministrazione a dosi crescenti deve essere somministrata sotto la supervisione di un operatore sanitario presso una struttura sanitaria in grado di gestire reazioni allergiche potenzialmente gravi, compresa l'anafilassi. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 60 minuti dopo la somministrazione della prima dose di ogni nuovo livello della somministrazione a dosi crescenti fino a quando non risultano idonei a essere dimessi.

Se il paziente tollera la prima dose del livello di dose aumentata, può proseguire il livello di dose in questione al proprio domicilio.

Tutti i livelli di dose riportati nelle Tabelle 3 e 4, se tollerati, devono essere somministrati in ordine sequenziale a intervalli di 2 settimane. Non si deve omettere nessun livello di dose. I pazienti non devono progredire nella fase di somministrazione a dosi crescenti più rapidamente di quanto mostrato nelle Tabelle 3 e 4.

Tabella 3: Schema di somministrazione giornaliera nella fase di somministrazione a dosi crescenti nei pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni

Livello di dose	Dose giornaliera totale	Presentazione della dose (colore capsula)	Durata della somministrazione (settimane)
0	1 mg	1 capsula da 1 mg (rossa)	2
1	3 mg	3 capsule da 1 mg (rosse)	2
2	6 mg	6 capsule da 1 mg (rosse)	2
3	12 mg	2 capsule da 1 mg (rosse) 1 capsula da 10 mg (blu)	2
4	20 mg	1 capsula da 20 mg (bianca)	2
5	40 mg	2 capsule da 20 mg (bianche)	2
6	80 mg	4 capsule da 20 mg (bianche)	2
7	120 mg	1 capsula da 20 mg (bianca) 1 capsula da 100 mg (rossa)	2
8	160 mg	3 capsule da 20 mg (bianche) 1 capsula da 100 mg (rossa)	2
9	200 mg	2 capsule da 100 mg (rosse)	2
10	240 mg	2 capsule da 20 mg (bianche) 2 capsule da 100 mg (rosse)	2
11	300 mg	1 bustina da 300 mg	2

Tabella 4: Schema di somministrazione giornaliera nella fase di somministrazione a dosi crescenti nei pazienti di età compresa tra 4 e 17 anni

Livello di dose	Dose giornaliera totale	Presentazione della dose (colore capsula)	Durata della somministrazione (settimane)
1	3 mg	3 capsule da 1 mg (rosse)	2
2	6 mg	6 capsule da 1 mg (rosse)	2
3	12 mg	2 capsule da 1 mg (rosse) 1 capsula da 10 mg (blu)	2
4	20 mg	1 capsula da 20 mg (bianca)	2
5	40 mg	2 capsule da 20 mg (bianche)	2
6	80 mg	4 capsule da 20 mg (bianche)	2
7	120 mg	1 capsula da 20 mg (bianca) 1 capsula da 100 mg (rossa)	2
8	160 mg	3 capsule da 20 mg (bianche) 1 capsula da 100 mg (rossa)	2
9	200 mg	2 capsule da 100 mg (rosse)	2
10	240 mg	2 capsule da 20 mg (bianche) 2 capsule da 100 mg (rosse)	2
11	300 mg	1 bustina da 300 mg	2

Non si deve assumere più di una dose al giorno. Ai pazienti deve essere spiegato di non prendere la dose a casa nel giorno in cui l'hanno assunta presso la struttura clinica.

Occorre accertarsi che i pazienti siano sempre in possesso di un solo livello di dose.

Nei pazienti che non tollerano la somministrazione a dosi crescenti illustrata nelle Tabelle 3 e 4 si deve valutare l'opportunità di modificare la dose o interrompere la somministrazione (vedere *Istruzioni per la modifica della dose*).

Terapia di mantenimento

Prima di iniziare la fase di mantenimento si devono completare tutti i livelli di dose della somministrazione a dosi crescenti.

La dose di mantenimento di PALFORZIA è 300 mg al giorno.

Tabella 5: Schema di somministrazione giornaliero nella fase di mantenimento

Presentazione della dose	Dose giornaliera totale
1 bustina da 300 mg	300 mg

Per mantenere la tollerabilità e gli effetti clinici di PALFORZIA è necessario somministrare una terapia di mantenimento giornaliera.

I dati di efficacia attualmente disponibili si riferiscono a un periodo di trattamento massimo con PALFORZIA di 24 mesi per i pazienti di età compresa tra 4 e 17 anni. Non è possibile fornire delle raccomandazioni sulla durata del trattamento oltre i 24 mesi.

I dati di efficacia attualmente disponibili si riferiscono a un periodo di trattamento massimo con PALFORZIA di 12 mesi per i pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni. Non è possibile fornire delle raccomandazioni sulla durata del trattamento oltre i 12 mesi.

È probabile che l'interruzione del trattamento non manterrà l'efficacia raggiunta.

Se il trattamento con PALFORZIA viene interrotto, i pazienti devono continuare a portare sempre con sé l'adrenalina autoiniettabile.

Istruzioni per la modifica della dose

Nella fase di incremento graduale della dose iniziale le modifiche della dose non sono appropriate.

Nei pazienti che manifestano reazioni allergiche durante le fasi di somministrazione a dosi crescenti e di mantenimento, oppure per motivi pratici legati alla gestione del paziente, potrebbe rendersi necessaria una temporanea modifica della dose di PALFORZIA. Le reazioni allergiche, comprese le reazioni gastrointestinali, che si manifestano in modo grave, ricorrente o fastidioso o che durano più di 90 minuti durante le fasi di somministrazione a dosi crescenti e mantenimento devono essere gestite attivamente con modifiche della dose. Per stabilire la migliore linea di condotta si deve usare il giudizio clinico, applicandolo ai singoli casi. Tra le opzioni vi sono mantenere il livello di dose per un periodo superiore alle 2 settimane, ridurre le dosi o sospendere la somministrazione di PALFORZIA.

Come comportarsi se si saltano dosi consecutive

Saltare dosi di PALFORZIA può costituire un rischio importante per i pazienti per la possibile perdita di desensibilizzazione. Per sapere come comportarsi in caso di dosi saltate, fare riferimento alle linee guida riportate nella Tabella 6.

Tabella 6: Come comportarsi se si saltano dosi consecutive

Se si saltano dosi consecutive	Azione
Per 1-2 giorni	I pazienti possono riprendere il trattamento allo stesso livello di dose al loro domicilio.
Per 3-4 giorni	I pazienti possono riprendere il trattamento allo stesso livello di dose sotto supervisione medica presso una struttura sanitaria in base al giudizio del medico.
Per 5-14 giorni	I pazienti possono riprendere la somministrazione a dosi crescenti di PALFORZIA sotto supervisione medica presso una struttura sanitaria a una dose inferiore almeno del 50% rispetto all'ultima dose tollerata.
Per più di 14 giorni	Si deve valutare la compliance del paziente e l'opportunità di ricominciare la somministrazione a dosi crescenti alla dose di 3 mg sotto supervisione medica presso una struttura sanitaria oppure di interrompere permanentemente il trattamento.

In seguito a una riduzione della dose dovuta a dosi saltate, si deve riprendere la somministrazione a dosi crescenti come da indicazioni riportate nelle Tabelle 3 e 4.

Popolazioni particolari

Anziani

La sicurezza e l'efficacia della terapia con PALFORZIA avviata in pazienti di età superiore ai 17 anni non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della terapia con PALFORZIA nei pazienti pediatrici con allergia alle arachidi di età inferiore a 1 anno non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La polvere deve essere assunta per via orale dopo essere stata mischiata con del cibo morbido adatto all'età del paziente.

Le capsule non devono essere ingerite. Si deve evitare di inalare la polvere.

Per svuotare il contenuto di ogni capsula, si devono separare delicatamente le due estremità della capsula e farle rotolare delicatamente tra indice e pollice. Le bustine devono essere aperte tagliando o strappando con attenzione lungo la linea indicata.

L'intera dose di polvere di PALFORZIA deve essere versata in alcune cucchiainate di cibo semisolido (per es. purea di frutta, yogurt, riso al latte) conservato in frigorifero o a temperatura ambiente, mescolando bene. Non si devono usare liquidi (come latte, acqua o succo).

È necessario lavarsi le mani subito dopo aver manipolato le capsule o le bustine di PALFORZIA.

Ogni dose assunta a casa deve essere consumata ogni giorno con un pasto all'incirca alla stessa ora, preferibilmente la sera. PALFORZIA non deve essere assunto a stomaco vuoto o dopo il digiuno.

Non si deve assumere alcol nelle 2 ore precedenti o nelle 2 ore successive a una dose (vedere paragrafo 4.4, Tabella 7).

PALFORZIA non deve essere assunto nelle 2 ore prima di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

- Presenza di asma grave o non controllato (vedere paragrafo 5.1)
- Anamnesi di sindrome da enterocolite indotta da proteine alimentari (*food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES) negli ultimi 12 mesi (applicabile per i pazienti di età compresa tra 1-3 anni, vedere paragrafo 5.1)
- Anamnesi di mancata crescita (applicabile ai pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni, vedere paragrafo 5.1).
- Anamnesi o presenza attuale di esofagite eosinofila (EoE); altra patologia eosinofila gastrointestinale; malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) cronica, recidivante o severa; disfagia
- Anamnesi o presenza attuale di grave disturbo dei mastociti
- Anafilassi severa o potenzialmente letale nei 60 giorni precedenti all'inizio del trattamento con PALFORZIA
- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

PALFORZIA non è concepito per dare, e non dà, un sollievo immediato dai sintomi allergici. Questo medicinale non deve pertanto essere utilizzato per il trattamento di emergenza di reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi.

Prima di iniziare la terapia, i pazienti non devono presentare respiro sibilante in atto, malattia atopica severa non controllata (come dermatite atopica o eczema), riacutizzazione di malattia atopica o sospetta patologia concomitante.

Tracciabilità

Al fine migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Adrenalina

Ai pazienti trattati con questo medicinale deve essere prescritta adrenalina autoiniezzabile. I pazienti devono essere istruiti a portare sempre con sé adrenalina autoiniezzabile. Pazienti e/o caregiver devono essere istruiti a riconoscere segni e sintomi di una reazione allergica e a utilizzare correttamente l'adrenalina autoiniezzabile. In caso di utilizzo dell'adrenalina, i pazienti devono essere istruiti a chiedere assistenza medica immediata e a sospendere il trattamento fino alla valutazione da parte di un medico.

Il trattamento con PALFORZIA potrebbe non essere adatto ai pazienti che assumono medicinali che possono inibire o potenziare l'effetto dell'adrenalina (per maggiori informazioni consultare l'RCP dell'adrenalina).

Reazioni allergiche sistemiche inclusa anafilassi

Durante il trattamento con PALFORZIA, i pazienti con allergia alle arachidi sono esposti agli allergeni delle arachidi che provocano i sintomi allergici. In questi pazienti sono pertanto attese reazioni allergiche a questo medicinale. Tali reazioni si verificano perlopiù nelle prime 2 ore successive all'ingestione della dose e sono generalmente lievi o moderate, ma potrebbero comunque verificarsi reazioni più severe. I pazienti di età pari o superiore a 12 anni e/o con elevata sensibilità alle arachidi potrebbero essere a maggiore rischio di manifestare sintomi allergici durante il trattamento.

Nei pazienti che manifestano reazioni allergiche avverse a PALFORZIA moderate o severe è opportuno valutare l'opportunità di modificare la dose. Vedere paragrafo 4.2 per le istruzioni sulla modifica della dose.

PALFORZIA può provocare reazioni allergiche sistemiche inclusa anafilassi, che possono mettere a rischio la vita.

Le reazioni avverse severe, come difficoltà di deglutizione, respirazione difficoltosa, alterazioni della voce o sensazione di pienezza in gola, capogiri o svenimento, gravi crampi o dolori allo stomaco, vomito, diarrea o grave rossore o prurito della pelle richiedono un trattamento immediato, incluso il ricorso all'adrenalina, e una successiva valutazione medica.

I pazienti e/o i caregiver devono essere istruiti a riconoscere segni e sintomi delle reazioni allergiche. Se si manifestano i sintomi di una reazione allergica ingravescente o persistente, pazienti e/o i caregiver devono essere invitati a contattare un operatore sanitario prima di somministrare la successiva dose di PALFORZIA. Qualsiasi reazione deve essere trattata prontamente (per es. con l'autosomministrazione di adrenalina per via intramuscolare) in caso di sviluppo di reazione avversa severa e subito dopo ci si deve rivolgere immediatamente a un medico. Al pronto soccorso si devono seguire le linee guida per la gestione dell'anafilassi.

I pazienti potrebbero avere maggiori probabilità di manifestare sintomi allergici dopo la somministrazione di PALFORZIA in presenza di un evento medico, come una patologia concomitante (per es. infezione virale), un'esacerbazione dell'asma o in presenza di altri fattori concomitanti (per es. esercizio fisico, mestruazioni, stress, stanchezza, deprivazione del sonno, digiuno, assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei o alcol). I pazienti e/o i caregiver devono essere consigliati in maniera proattiva sulla possibilità di un aumento del rischio di anafilassi in presenza di questi fattori concomitanti, che possono essere modificabili o non modificabili. Su base individuale e quando necessario, l'ora di assunzione deve essere adattata per evitare i fattori concomitanti modificabili. Se non è possibile evitare nessuno dei fattori concomitanti modificabili o se il paziente è interessato da fattori concomitanti non modificabili, si deve valutare l'opportunità di sospendere l'assunzione di PALFORZIA o ridurre la dose temporaneamente. Nella Tabella 7 sono fornite le indicazioni sulle azioni raccomandate per ridurre i rischi associati ai cofattori durante il trattamento.

Tabella 7: Linee guida per la gestione dei fattori concomitanti

Fattori modificabili	Fattori concomitanti	Azione raccomandata da intraprendere
Bagno o doccia molto caldi		I bagni o le docce molto caldi devono essere evitati subito prima del trattamento o nelle 3 ore successive.
Attività fisica		L'attività fisica deve essere evitata subito prima del trattamento o nelle 3 ore successive. Dopo un'attività fisica intensa, si deve attendere la scomparsa dei segni dello stato ipermetabolico (per es. rossore, sudorazione, respirazione rapida, frequenza cardiaca accelerata) prima di assumere una dose.
Digiuno o stomaco vuoto		Ogni dose deve essere assunta durante un pasto.
Alcol (inclusi i medicinali contenenti alcol)		Non si deve assumere alcol nelle 2 ore precedenti o nelle 2 ore successive a una dose.
Assunzione di medicinali antinfiammatori non steroidei		Se si assumono medicinali antinfiammatori non steroidei durante la terapia con PALFORZIA si deve valutare la possibilità che si verifichino reazioni allergiche.
Fattori concomitanti non modificabili		
Malattie intercorrenti		Ai pazienti e/o ai caregiver deve essere detto di cercare assistenza medica prima di assumere la dose successiva di PALFORZIA. Si devono valutare la sospensione o la riduzione temporanea della dose di PALFORZIA in base alle esigenze del singolo paziente.
Esacerbazione di asma		
Mestruazioni		
Stress		
Affaticamento o privazione del sonno		

Risposta di desensibilizzazione

Per raggiungere e mantenere l'effetto desensibilizzante del trattamento con PALFORZIA è necessaria una rigida somministrazione giornaliera e a lungo termine associata a una dieta che escluda le arachidi. Le interruzioni del trattamento, inclusa la somministrazione non giornaliera, potrebbero potenzialmente aumentare il rischio di reazioni allergiche o persino di anafilassi.

Come per ogni immunoterapia, è possibile che non in tutti i pazienti si ottenga una desensibilizzazione clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.1).

Asma

Nei pazienti asmatici, il trattamento può essere iniziato soltanto quando lo stato dell'asma è sotto controllo. Il trattamento deve essere sospeso temporaneamente nei pazienti che manifestano una esacerbazione acuta dell'asma. Una volta risolta l'esacerbazione, è possibile riprendere la terapia con PALFORZIA ma con la dovuta cautela. I pazienti che hanno frequenti esacerbazioni di asma devono essere rivalutati e si deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento. L'uso di questo medicinale non è stato studiato in pazienti in terapia corticosteroidica sistemica a lungo termine.

Patologie concomitanti

Questo medicinale potrebbe non essere adatto ai pazienti che presentano determinate patologie che potrebbero ridurre le possibilità di sopravvivere a una grave reazione allergica o aumentare il rischio di reazioni avverse dopo la somministrazione di adrenalina. Tra queste patologie vi sono, a titolo esemplificativo e non esaustivo, funzione polmonare marcatamente compromessa (cronica o acuta, per es. fibrosi cistica severa), angina instabile, recente infarto miocardico, aritmie significative, cardiopatia cianotica congenita, ipertensione non controllata e disturbi metabolici ereditari.

Reazioni avverse gastrointestinali compresa esofagite eosinofila (EoE)

Se i pazienti sviluppano sintomi gastrointestinali cronici o recidivanti si può valutare la modifica della dose (vedere paragrafo 4.2). In associazione a PALFORZIA è stata riferita lo sviluppo di EoE (vedere paragrafo 4.8). In presenza di sintomi gastrointestinali cronici/recidivanti, in particolare sintomi del tratto gastrointestinale superiore (nausea, vomito, disfagia) in tutte le fasce d'età, o di rifiuto del cibo e mancata crescita, in particolare nei bambini e nei pazienti più piccoli (da 1 a 3 anni), si deve considerare la possibilità di una diagnosi di malattie gastrointestinali IgE-mediate o non IgE-mediate, quali EoE. Inoltre, la FPIES, una malattia gastrointestinale non IgE-mediata associata al cibo che può manifestarsi nei bambini, deve essere presa in considerazione in tutti i bambini con sintomi gastrointestinali significativi associati al cibo. Nei pazienti che sviluppano sintomi gastrointestinali gravi o persistenti, compresi disfagia, reflusso gastroesofageo, dolore toracico o dolore addominale il trattamento deve essere interrotto e si deve valutare una diagnosi di EoE.

Immunoterapia con allergeni concomitante

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti sottoposti a concomitante immunoterapia con allergeni. Si deve adottare cautela nel somministrare questo medicinale congiuntamente ad altre immunoterapie con allergeni perché potrebbero aumentare le probabilità di reazioni allergiche severe.

Infiammazione o ferite orali

I pazienti che presentano una grave infiammazione di bocca o esofago o ferite del cavo orale possono essere a maggiore rischio di sviluppare reazioni allergiche sistemiche severe dopo l'assunzione di proteine delle arachidi. In questi pazienti è necessario posticipare l'avvio del trattamento e il trattamento in corso deve essere temporaneamente sospeso per consentire la guarigione del cavo orale.

Orticaria cronica

L'orticaria cronica, specialmente se caratterizzata da gravi riacutizzazioni, può confondere la valutazione della sicurezza del trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non si attendono interazioni con altri medicinali.

Le reazioni allergiche severe possono essere trattate con adrenalina (vedere paragrafo 4.4). Per maggiori informazioni sui medicinali che potrebbero potenziare o inibire gli effetti dell'adrenalina, consultare l'RCP dell'adrenalina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso della polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea L.* (arachidi) in donne in gravidanza non esistono.

L'avvio del trattamento con PALFORZIA non è raccomandato durante la gravidanza.

Il trattamento con questo medicinale può provocare anafilassi, che è rischiosa nelle donne in gravidanza. L'anafilassi può determinare una pericolosa riduzione della pressione sanguigna, che a sua volta può pregiudicare la perfusione placentare e rappresentare un significativo rischio per il feto durante la gravidanza. Inoltre, non è noto l'effetto dell'immunoterapia orale (ITO) sul sistema immunitario di madre e feto durante la gravidanza.

Per i pazienti che seguono una ITO consolidata e iniziano una gravidanza, si devono valutare i benefici di proseguire la ITO e conservare la desensibilizzazione a fronte dei rischi di una reazione anafilattica durante la ITO.

Allattamento

Sono stati rilevati allergeni delle arachidi nel latte materno umano dopo il consumo di arachidi. Non vi sono dati disponibili sugli effetti di PALFORZIA sul neonato allattato al seno o sugli effetti sulla produzione di latte. È necessario valutare i benefici dell'allattamento sullo sviluppo e la salute del neonato, unitamente all'esigenza clinica del trattamento della madre e ad altri potenziali effetti avversi sul neonato allattato al seno derivanti da PALFORZIA o dalla condizione sottostante della madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici o non clinici specifici relativi agli effetti della polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea* L. (arachidi) sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PALFORZIA altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È necessario esercitare cautela nelle 2 ore successive alla somministrazione nel caso si verificano sintomi di una reazione allergica che potrebbero pregiudicare la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza per le fasce d'età da 1 a 3 anni

Le reazioni avverse più comuni (di qualsiasi severità) sono orticaria (30,6%), tosse (20,4%), eritema (19,4%), starnuti (16,3%), dolore addominale (15,3%), vomito (15,3%) e rinorrea (14,3%).

L'incidenza delle reazioni avverse è stata maggiore durante la somministrazione a dosi crescenti (68,4%) rispetto all'incremento graduale della dose iniziale (15,3%) e al mantenimento (34,5%).

Il 6,1% dei soggetti ha interrotto l'assunzione del medicinale in studio a causa di 1 o più reazioni avverse. I disturbi gastrointestinali sono stati i motivi più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento in 5 (5,1%) soggetti: 1 (1,0%) soggetto ha manifestato disturbi addominali, dolore addominale, eruttazione, rigurgito e vomito. I disturbi respiratori, toracici e mediastinici sono stati i motivi che hanno portato all'interruzione del trattamento in 4 (4,1%) soggetti; 2 (2,0%) soggetti con tosse e 1 (1,0%) soggetto con asma e schiarimento della gola.

Riassunto del profilo di sicurezza per le fasce d'età da 4 a 17 anni

Le reazioni avverse più comuni (di qualsiasi severità) sono dolore addominale (49,5%), irritazione della gola (41,4%), prurito (33,9%), nausea (33,3%), orticaria (28,7%), vomito (28,5%), prurito orale (26,0%), dolore addominale superiore (22,9%) e disturbi addominali (22,8%).

L'incidenza delle reazioni avverse è stata superiore durante la fase di somministrazione a dosi crescenti (85,9%) rispetto all'intensificazione di dose iniziale (45,7%) e alla fase di mantenimento (57,9%).

Il tempo mediano dalla somministrazione di PALFORZIA in un ambito clinico all'insorgenza del primo sintomo è oscillato tra 4 e 8 minuti. Il tempo mediano dall'insorgenza del primo sintomo alla risoluzione dell'ultimo sintomo è oscillato tra 15 e 30 minuti.

L'11,8% dei soggetti ha interrotto il prodotto in studio a causa di uno o più eventi avversi, in particolare durante la somministrazione a dosi crescenti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento durante la somministrazione a dosi crescenti sono state dolore addominale (2,6%), vomito (2,3%), nausea (1,5%) e reazione allergica sistemica (1,1%), compresa anafilassi.

Nel complesso, l'andamento degli eventi avversi nei soggetti di età compresa tra 1 e 3 anni è stato coerente con quello osservato nei soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni. Tuttavia, l'intensità degli eventi avversi è stata meno grave nei soggetti più giovani (51,0% degli eventi avversi classificati come lievi nei soggetti di età da 1 a 3 anni rispetto al 39,4% degli eventi avversi classificati come lievi nei soggetti di età da 4 a 17 anni) e un numero inferiore di eventi avversi è stato considerato correlato al trattamento con Palforzia (75,5% degli eventi avversi classificati come correlati nei soggetti di età da 1 a 3 anni rispetto al 90,4% nei soggetti di età da 4 a 17 anni). Anche le reazioni anafilattiche (reazione allergica sistemica) sono state più lievi e con meno probabilità di essere correlate al trattamento con Palforzia, con nessuna reazione anafilattica grave (anafilassi, reazione allergica sistemica grave) nello studio ARC005 condotto sui bambini.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 8 si basa sui dati emersi dagli studi clinici su PALFORZIA controllati con placebo. Le reazioni avverse elencate sono divise in gruppi in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) e molto raro ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 8: Elenco tabulato delle reazioni avverse (per le fasce d'età da 1 a 17 anni)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	<i>Molto comune</i>	Reazione anafilattica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Molto comune</i>	Tosse [1] Irritazione della gola Tensione della gola Rinite allergica Dolore orofaringeo [2] Starnuti Congestione nasale
	<i>Comune</i>	Dispnea [3] Respiro sibilante [4] Disfonia [5] Schiarimento della gola [6] Parestesia faringea
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune</i>	Vomito [7] Dolore addominale [8] Nausea Prurito orale [9] Parestesia orale [10]
	<i>Comune</i>	Dispepsia [11] Diarrea [12] Disfagia Ipersecrezione salivare Cheilite Gonfiore della bocca [13] Ulcerazione della bocca [14]

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
	<i>Non comune</i>	Esofagite eosinofila [15]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune</i>	Disturbi al torace [16] Gonfiore del viso [17] Arrossamento Stanchezza Sensazione di corpo estraneo
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i>	Cefalea [18]
Disturbi psichiatrici	<i>Comune</i>	Ansia [19]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Molto comune</i>	Prurito [20] Orticaria [21] Rash [22]
	<i>Comune</i>	Angioedema Eczema [23]
Patologie dell'occhio	<i>Comune</i>	Prurito dell'occhio [24] Gonfiore dell'occhio [25] Lacrimazione aumentata Congiuntivite allergica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Comune</i>	Prurito dell'orecchio

[1] Include tosse, tosse produttiva e sindrome della tosse delle vie aeree superiori.

[2] Include disturbo orale, dolore alle labbra, glossodinia, odinofagia, dolore orale, disturbo alla lingua, disturbo gengivale, dolore orofaringeo e disturbo orofaringeo.

[3] Include dispnea e tachipnea.

[4] Include respiro sibilante e stridore.

[5] Include disfonia e afonia.

[6] Include lo schiarimento della gola e lo schiarimento cronico della gola.

[7] Include il vomito, il ruttino e il rigurgito.

[8] Include dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore, disturbo addominale, indolenzimento addominale e disturbo epigastrico.

[9] Include prurito orale, prurito alle labbra, prurito alla lingua e prurito gengivale.

[10] Include parestesia orale e ipoestesia orale.

[11] Include dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo ed eruttazione.

[12] Include diarrea e movimenti intestinali frequenti.

[13] Include gonfiore della bocca, gonfiore delle labbra, edema delle labbra, lingua gonfia e gonfiore gengivale.

[14] Include ulcerazione della bocca, ulcera aftosa, stomatite, bolla labiale, eritema labiale, eritema della mucosa orale, papula orale e glossite.

[15] L'esofagite eosinofila non è stata osservata nei soggetti di 1-3 anni.

[16] Include disturbo e dolore al torace.

[17] Include edema e gonfiore del viso.

[18] Include cefalea ed emicrania.

[19] Include ansia, irritabilità, agitazione, nervosismo e irrequietezza.

[20] Include prurito, prurito generalizzato, prurito allergico e sensazione di bruciore cutaneo.

[21] Include orticaria, papula, orticaria popolare e orticaria cronica.

[22] Include eruzione cutanea, eritema, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculare, macula, rash maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea generalizzata.

[23] Include eczema, dermatite periorale, dermatite, dermatite da contatto, dermatite da pannolino.

[24] Include prurito oculare, irritazione oculare, sensazione anomala nell'occhio, disturbo all'occhio e prurito alla palpebra.

[25] Include gonfiore dell'occhio, edema palpebrale, edema periorbitale e gonfiore della palpebra.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni allergiche sistemiche (reazioni anafilattiche)

Ai fini della condivisione dei risultati degli studi clinici, il termine “reazione allergica sistemica” si usa per descrivere gli eventi di reazione anafilattica di qualsiasi severità e il termine “anafilassi” si usa per contraddistinguere gli eventi di reazione anafilattica severi.

Per le fasce d'età da 1 a 3 anni

Reazioni allergiche sistemiche di qualsiasi severità sono state riportate nell'8,2% dei soggetti trattati con PALFORZIA, di cui lo 0% durante l'incremento graduale della dose iniziale, il 2,0% durante la somministrazione a dosi crescenti e il 6,9% durante il mantenimento. Delle 9 reazioni allergiche sistemiche totali (verificatesi in 8 soggetti), 3 erano correlate al farmaco in studio. Tra i soggetti trattati con placebo, l'8,3% ha manifestato reazioni allergiche sistemiche. Nella popolazione trattata con PALFORZIA, il 7,1% dei soggetti ha manifestato un singolo episodio di reazione allergica sistemica e l'1,0% ha riportato due o più reazioni allergiche sistemiche. I sintomi più comunemente riferiti di reazioni allergiche sistemiche sono stati tosse e orticaria, seguiti da irritazione della gola e respiro sibilante.

Per le fasce d'età da 4 a 17 anni

Reazioni allergiche sistemiche di qualsiasi severità sono state riferite nel 15,8% dei soggetti, compreso lo 0,6% durante la fase di intensificazione di dose iniziale, l'8,7% durante la fase di somministrazione a dosi crescenti e il 10,5% durante la fase di mantenimento. Nella maggior parte dei soggetti che hanno fatto osservare reazioni allergiche sistemiche tali reazioni hanno avuto un'intensità lieve o moderata. Una reazione allergica sistemica severa (anafilassi) è stata riferita in 10 soggetti (1,1% del totale), compresi 4 soggetti (0,4%) durante la fase di somministrazione a dosi crescenti e 6 (0,8%) durante la fase di mantenimento alla dose di 300 mg/die. L'1,6% ha interrotto la terapia per reazioni allergiche sistemiche, e tra questi lo 0,3% ha manifestato anafilassi. L'11,0% dei soggetti della popolazione complessiva ha riferito un singolo episodio di reazione allergica sistemica e il 4,8% ha riferito due o più reazioni allergiche sistemiche. I dati esistenti indicano un rischio maggiore di reazione allergica sistemica negli adolescenti (22,5%) rispetto ai bambini (≤ 11 anni; 12,5%).

Negli studi clinici, i sintomi di reazioni allergiche sistemiche più comunemente riferiti hanno incluso disturbi cutanei (orticaria, rossore, prurito, gonfiore del viso, eruzione cutanea), disturbi respiratori (dispnea, respiro sibilante, tosse, tensione della gola, rinorrea, irritazione della gola) e disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito). Nella maggior parte dei casi (87,0%), l'insorgenza degli episodi di reazione allergica sistemica è stata registrata nelle 2 ore successive alla somministrazione del medicinale.

Uso dell'adrenalina

Per le fasce d'età da 1 a 3 anni

Nella popolazione valutabile ai fini della sicurezza di PALFORZIA, l'11,2% dei soggetti ha riferito almeno un episodio di utilizzo di adrenalina per qualsiasi motivo e nel 2,1% dei soggetti l'adrenalina è stata utilizzata per trattare i sintomi considerati correlati al farmaco in studio. Nel 92,3% degli eventi di utilizzo di adrenalina, è stata utilizzata una singola dose di adrenalina e l'84,6% dei casi l'adrenalina è stata utilizzata per eventi di severità lieve o moderata.

Per le fasce d'età da 4 a 17 anni

Nella popolazione valutabile ai fini della sicurezza di PALFORZIA, il 15,3% dei soggetti ha riferito almeno un episodio di utilizzo di adrenalina per qualsiasi motivo. L'1,8% dei soggetti ha riferito almeno un episodio durante la fase di intensificazione di dose iniziale, il 9,1% durante la fase di somministrazione a dosi crescenti e il 9,2% durante la fase di mantenimento. Tra i soggetti che hanno riferito l'uso di adrenalina, il 91,8% ha avuto bisogno di una singola dose e nel 92,7% dei casi l'adrenalina è stata utilizzata per eventi di intensità da lieve a moderata.

Esofagite eosinofila (EoE)

Negli studi clinici, 12 soggetti su 1.217 hanno ricevuto una diagnosi di esofagite eosinofila confermata mediante biopsia durante la terapia con PALFORZIA rispetto a 0 soggetti su 443 trattati con placebo. Un miglioramento sintomatico è stato riferito in 12 soggetti su 12 dopo la sospensione del trattamento con PALFORZIA. Tra gli 8 soggetti di cui si disponeva dei risultati della biopsia di follow-up, l'esofagite eosinofila è risultata risolta in 6 e migliorata in 2. Tutti gli eventi sono stati diagnosticati nei soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di PALFORZIA a dosi superiori a quelle raccomandate in pazienti con allergia alle arachidi aumenta il rischio di effetti indesiderati, compreso il rischio di reazioni allergiche sistemiche o di reazioni allergiche gravi a carico di un solo organo. In caso di anafilassi a casa, i pazienti devono autosomministrarsi adrenalina per via intramuscolare e ottenere una valutazione medica di follow-up di emergenza. Al pronto soccorso si devono seguire le linee guida per la gestione dell'anafilassi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Allergeni, estratti di allergeni, codice ATC: V01AA08

Meccanismo d'azione

Il meccanismo preciso alla base della desensibilizzazione fornita dalla polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea L.* (arachidi) non è totalmente chiaro.

Nella Tabella 9 è riportato un riepilogo dei valori di immunoglobuline riportati per i soggetti di età compresa tra 1 e 3 anni trattati con PALFORZIA per 12 mesi nello studio POSEIDON.

Tabella 9: Variazione nel tempo dei valori di immunoglobuline in POSEIDON (popolazione ITT, soggetti trattati con PALFORZIA, da 1 a 3 anni)

Parametro	Dato statistico	Test DBPCFC di screening	Test DBPCFC all'uscita
ps-IgE (kUA/L)	n	87	76
	Media geometrica (DS) [1]	7,04 (6,712)	3,33 (7,713)
	Q1, Q3	2,3, 33,5	1,0, 19,8
ps-IgG4 (mgA/L)	n	85	76
	Media geometrica (DS) [1]	385,773 (3,8797)	3 396,998 (4,5179)
	Q1, Q3	120,0, 910,0	1 205,0, 11 200,0
ps-IgE/ IgG4	n	85	76
	Media geometrica (DS) [1]	0,02 (5,540)	0,00 (5,407)
	Q1, Q3	0,0, 0,0	0,0, 0,0

[1] Le medie geometriche sono state stimate calcolando la media sulla scala log₁₀ e convertendo la media nella scala originale calcolando l'antilogaritmo.

ITT, *intent-to-treat*; ps, specifico delle arachidi; Q1, Q3, primo quartile, terzo quartile; DBPCFC, (*Double blind, Placebo controlled Food Challenge*) test di provocazione alimentare in doppio cieco controllato con placebo; DS, deviazione standard.

Nella Tabella 10 è riportato un riassunto dei valori delle immunoglobuline registrati in soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni trattati con PALFORZIA per 12 mesi nello studio PALISADE.

Tabella 10: Variazione nel corso del tempo dei valori delle immunoglobuline nello studio PALISADE (popolazione ITT, soggetti trattati con PALFORZIA, 4-17 anni)

Parametro	Dato statistico	Test DBPCFC di screening	Fine della somministra-zione a dosi crescenti	Test DBPCFC all'uscita
ps-IgE (kUA/L)	N	372	305	272
	Media geometrica (DS) [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
	Media geometrica (DS) [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
	Media geometrica (DS) [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] Le medie geometriche sono state ottenute calcolando la media in scala log10 e convertendola nella scala originale calcolando l'antilogaritmo.

ITT, *Intent-To-Treat*; ps, specifico delle arachidi; Q1, Q3, primo quartile, terzo quartile; DBPCFC, *Double blind, Placebo controlled Food Challenge* (test di provocazione alimentare in doppio cieco controllato con placebo); DS, deviazione standard.

Nello studio ARTEMIS, la media geometrica (DS) delle IgE specifiche delle arachidi nel gruppo PALFORZIA è stata di 30,55 (7,794) kUA/L nel test di provocazione alimentare in doppio cieco controllato con placebo (DBPCFC) eseguito allo screening, è aumentata passando a 44,28 (10,850) kUA/L al termine della somministrazione a dosi crescenti, e successivamente si è ridotta a 28,92 (9,908) kUA/L al test DBPCFC di uscita (dopo 3 mesi di terapia di mantenimento con PALFORZIA alla dose di 300 mg/die). Il rapporto delle medie geometriche LS (minimi quadrati) (uscita/screening) è stato di 1,18, intervallo di confidenza (IC) al 95% (0,97-1,44).

Parametri immunologici nella terapia di mantenimento a lungo termine

Nella Tabella 11 sono riportati gli effetti sostenuti del trattamento con PALFORZIA sui parametri immunologici di IgE e IgG4 specifiche delle arachidi e sul rapporto IgE/IgG4 nei soggetti che hanno completato 12 e 18 mesi di terapia di mantenimento con PALFORZIA alla dose terapeutica continua (300 mg/die) per tutta la partecipazione allo studio PALISADE e allo studio di follow-up in aperto ARC004.

Tabella 11: Parametri immunologici dopo terapia di mantenimento continua all'uscita dello studio (popolazioni di pazienti che hanno completato gli studi PALISADE e ARC004, 4-17 anni)

	PALISADE	ARC004	
	Terapia di mantenimento di 6 mesi	Terapia di mantenimento di 12 mesi	Terapia di mantenimento di 18 mesi
n, media geometrica (DS) [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] Le medie geometriche sono state ottenute calcolando la media in scala log10 e convertendola nella scala originale calcolando l'antilogaritmo.

Efficacia clinica

In tutti gli studi clinici su PALFORZIA, l'efficacia è stata misurata utilizzando il test DBPCFC. Questo test di provocazione alimentare è stato eseguito in base alle linee guida PRACTALL (*Practical Allergy*), con una modifica per includere una dose di proteine di 600 mg (tra le dosi di provocazione di 300 mg e 1 000 mg).

L'efficacia di PALFORZIA è stata valutata in 3 studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, multicentrici: PALISADE, ARTEMIS e POSEIDON. Ogni studio ha reclutato soggetti con anamnesi documentata di allergia alle arachidi. I soggetti con un evento di anafilassi grave o potenzialmente letale nei 60 giorni precedenti l'ingresso nello studio e quelli con asma grave o non controllato sono stati esclusi dagli studi. Inoltre, nella popolazione di età compresa tra 1 e 3 anni (POSEIDON) sono stati esclusi i soggetti con FPIES in corso o con anamnesi di FPIES o altri sintomi gastrointestinali ricorrenti o di mancata crescita. Per PALISADE e ARTEMIS, dopo una fase di incremento graduale di dose iniziale, durante la quale è stata somministrata una dose compresa tra 0,5 mg e 6 mg il giorno 1 e dopo la conferma della tollerabilità della dose di 3 mg il giorno 2, i soggetti sono stati sottoposti alla somministrazione a dosi crescenti per 20-40 settimane iniziando a una dose di 3 mg fino a raggiungere la dose di 300 mg. Per POSEIDON, dopo una fase di incremento graduale della dose iniziale da 0,5 mg a 3 mg il giorno 1 e la conferma della tollerabilità di 1 mg il giorno 2, i soggetti sono stati sottoposti a una somministrazione a dosi crescenti per 20-40 settimane a partire da 1 mg fino al raggiungimento della dose di 300 mg. Per tutti e tre gli studi il periodo di somministrazione a dosi crescenti è stato diverso per ogni soggetto in funzione delle dosi tollerate. I soggetti hanno poi iniziato l'immunoterapia di mantenimento di 6 mesi (PALISADE e POSEIDON) o di 3 mesi (ARTEMIS) con 300 mg di PALFORZIA o placebo fino alla conclusione dello studio, quando hanno completato un test DBPCFC di uscita per valutare la desensibilizzazione alle arachidi.

Lo studio PALISADE ha reclutato soggetti di età compresa tra 4 e 55 anni in Europa e nel Nord America. In totale sono stati sottoposti a screening 750 soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni e 499 sono stati assegnati per randomizzazione (3:1) a ricevere il trattamento dello studio (374 a PALFORZIA e 125 a placebo). La popolazione inclusa nell'analisi di efficacia primaria è consistita in 496 soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento dello studio. In questo studio, i soggetti eleggibili sono stati quelli risultati sensibili a ≤ 100 mg di proteina delle arachidi al test DBPCFC di screening. Tra i soggetti trattati con PALFORZIA nella popolazione dell'analisi primaria, il 72% aveva un'anamnesi di rinite allergica, il 66% aveva riferito più di una allergia alimentare, il 63% aveva un'anamnesi di dermatite atopica e il 53% aveva una diagnosi attuale o passata di asma. L'età mediana dei soggetti era 9 anni. Più della metà dei soggetti era di sesso maschile (56%) e la maggior parte dei soggetti era caucasico (78%).

Lo studio ARTEMIS ha reclutato soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni in Europa. In totale 175 soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni sono stati assegnati per randomizzazione (3:1) a ricevere il trattamento dello studio (132 a PALFORZIA e 43 a placebo). La popolazione inclusa nell'analisi di efficacia primaria è consistita in 175 soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento dello studio. In questo studio, i soggetti eleggibili sono stati quelli risultati sensibili a ≤ 300 mg di proteina delle arachidi al test DBPCFC di screening. Dei soggetti trattati con PALFORZIA inclusi nel gruppo dell'analisi primaria, il 61% aveva riferito più di una allergia alimentare, il 59% aveva un'anamnesi di dermatite atopica, il 48% aveva un'anamnesi di rinite allergica e il 42% aveva una diagnosi presente o passata di asma. L'età mediana dei soggetti era di 8,0 anni. Più della metà dei soggetti era di sesso maschile (52%) e la maggior parte dei soggetti era caucasico (82%).

Nello studio POSEIDON sono stati reclutati soggetti di età compresa tra 1 e 3 anni in Europa e Nord America. In totale sono stati sottoposti a screening 289 soggetti e 146 sono stati assegnati in modo casuale (2:1) al trattamento dello studio (98 a PALFORZIA e 48 al placebo). La popolazione primaria per l'analisi di efficacia era costituita da 98 soggetti che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento dello studio. In questo studio, i soggetti idonei erano quelli sensibili a > 3 mg e ≤ 300 mg di proteine di arachidi al test DBPCFC di screening. Tra i soggetti trattati con PALFORZIA nella popolazione primaria in analisi, il 13,3% aveva un'anamnesi di rinite allergica, il 72,4% riferiva allergie alimentari multiple diverse dalle arachidi, il 63,3% presentava un'anamnesi di dermatite atopica e l'8,2% aveva una diagnosi attuale o precedente di asma. L'età mediana dei soggetti era di 2 anni. Più della metà dei soggetti era di sesso maschile (58,2%) e la maggior parte dei soggetti era di popolazione bianca (67,1%).

Dati di efficacia

L'endpoint primario di efficacia di tutti e 3 gli studi PALISADE, ARTEMIS e POSEIDON è stata la proporzione di pazienti che ha tollerato una singola dose elevata di almeno 1 000 mg di proteina di arachidi, sviluppando, al massimo, sintomi allergici lievi al test DBPCFC di uscita (tasso di risposta di desensibilizzazione). I principali endpoint secondari hanno incluso la determinazione dei tassi di risposta di desensibilizzazione dopo singole dosi di 300 mg e 600 mg di proteina di arachidi e la massima gravità dei sintomi al test DBPCFC di uscita. Inoltre, la dose massima tollerata al test DBPCFC di provocazione alimentare in doppio cieco controllato con placebo di uscita è stata inclusa come endpoint esplorativo pre-specificato.

Tassi di risposta di desensibilizzazione

Nella Tabella 12 sono riportati i tassi di risposta di desensibilizzazione relativi agli endpoint di efficacia nella popolazione ITT in tutti e 3 gli studi PALISADE, ARTEMIS e POSEIDON. I soggetti senza un test DBPCFC di uscita sono stati conteggiati come non responsivi.

Tabella 12: PALISADE, ARTEMIS e POSEIDON: sintesi dei tassi di risposta di desensibilizzazione relativi agli endpoint primari e secondari principali di efficacia (popolazione ITT, 1-17 anni)

Endpoint	PALISADE		ARTEMIS		POSEIDON	
	PALFORZIA N = 372	Placebo N = 124	PALFORZIA N = 132	Placebo N = 43	PALFORZIA N = 98	Placebo N = 48
Endpoint primario di efficacia						
Tasso di risposta: proporzione di pazienti che hanno tollerato 1 000 mg di proteina di arachidi (IC 95%) [2]	50,3% (45,2-55,3)	2,4% (0,8-6,9)	58,3% (49,4-66,8)	2,3% (0,1-12,3)	68,4% (58,2-77,4)	4,2% (0,5-14,3)
Valore p [3]	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Principali endpoint secondari di efficacia						
Tasso di risposta: proporzione di pazienti che hanno tollerato 600 mg di proteina di arachidi (IC 95%) [2]	67,2% (62,3-71,8)	4,0% (1,7-9,1)	68,2% (59,5-76,0)	9,3% (2,6-22,1)	73,5% (63,6-81,9)	6,3% (1,3-17,2)
Valore p [3]	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Tasso di risposta: proporzione di pazienti che hanno tollerato 300 mg di proteina di arachidi (IC 95%) [2]	76,6% (72,1-80,6)	8,1% (4,4-14,2)	73,5% (65,1-80,8)	16,3% (6,8-30,7)	79,6% (70,3-87,1)	22,9% (12,0-37,3)
Valore p [3]	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[1] Il tasso di risposta di desensibilizzazione dopo una singola dose di 1 000 mg è stato l'endpoint primario di efficacia per PALISADE e ARTEMIS e un endpoint secondario di efficacia per POSEIDON.

[2] PALISADE: in base ai limiti di confidenza di Wilson (punteggio), ARTEMIS: in base all'intervallo esatto di Clopper-Pearson, POSEIDON: in base a intervalli esatti Clopper-Pearson.

[3] PALISADE: in base ai limiti di confidenza di Farrington-Manning. ARTEMIS: in base ai limiti di confidenza non condizionali utilizzando la statistica del punteggio; i valori p si sono basati sul test esatto di Fisher.

POSEIDON: in base ai limiti di confidenza di Farrington-Manning.

[4] Il tasso di risposta di desensibilizzazione dopo una singola dose di 600 mg è stato l'endpoint primario di efficacia per POSEIDON e un endpoint secondario di efficacia per PALISADE e ARTEMIS.

IC, intervallo di confidenza. N. D.: non disponibile.

Tassi di risposta nei soggetti che hanno compiuto 18 anni durante la terapia

Il tasso di risposta nei soggetti trattati con PALFORZIA che hanno compiuto 18 anni durante la partecipazione a uno studio e hanno tollerato una singola dose massima di almeno 1 000 mg di proteine di arachidi facendo osservare, al massimo, sintomi allergici lievi al test DBPCFC di uscita (15/27, 55,6%) è stato in linea con l'efficacia primaria complessiva rilevata nei soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni.

Efficacia sostenuta

L'efficacia sostenuta è stata dimostrata in 103 soggetti e 26 soggetti che hanno completato 12 e 18 mesi di terapia di mantenimento con PALFORZIA alla dose terapeutica corrente (300 mg/die) per l'intera durata della partecipazione sia allo studio PALISADE sia allo studio di follow-up in aperto ARC004. È possibile fare un confronto dei tassi di risposta rilevati dopo la terapia di mantenimento a lungo termine con PALFORZIA confrontando i tassi di risposta delle coorti in terapia di mantenimento per 12 e 18 mesi dello studio ARC004 con quelli dei soggetti che hanno completato lo studio PALISADE (vedere Tabella 13).

Tabella 13: Percentuale di dosi di provocazione tollerate dopo terapia di mantenimento continua rilevate al test DBPCFC di uscita (popolazioni di pazienti che hanno completato gli studi PALISADE e ARC004, 4-17 anni)

	PALISADE	ARC004	
	Terapia di mantenimento di 6 mesi (N = 296)	Terapia di mantenimento di 12 mesi (N = 103)	Terapia di mantenimento di 18 mesi (N = 26)
Soggetti che hanno tollerato una singola dose di proteina di arachidi (tasso di risposta) [IC 95%]			
2 000 mg	NA [1]	50 (48,5%) [38,6%-58,6%]	21 (80,8%) [60,6%-93,4%]
1 000 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] 1.000 mg è stata la dose di provocazione con proteina di arachidi più alta utilizzata nello studio PALISADE.

DBPCFC, test di provocazione alimentare in doppio cieco controllato con placebo; PRACTALL, (Linee guida) *Practical Allergy*; IC, intervallo di confidenza; NA, non applicabile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi clinici per valutare il profilo farmacocinetico e il metabolismo di PALFORZIA. PALFORZIA contiene proteine di arachidi allergeniche presenti naturalmente. Dopo somministrazione orale, le proteine vengono idrolizzate in aminoacidi e piccoli polipeptidi nel lume del tratto gastrointestinale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici con la polvere sgrassata di semi di *Arachis hypogaea L.* (arachidi).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

PALFORZIA 0,5 mg, 1 mg, 10 mg, 20 mg polvere orale in capsule da aprire

Cellulosa microcristallina
Amido di mais parzialmente pregelatinizzato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

PALFORZIA 100 mg polvere orale in capsule da aprire e PALFORZIA 300 mg polvere orale in bustina

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Le capsule da aprire contengono idrossipropilmetilcellulosa (HPMC).

Opercoli

Capsula da 0,5 mg (bianca)

Idrossipropilmetilcellulosa, diossido di titanio (E 171), Grigio SW 5014 (inchiostro)

Capsula da 1 mg (rossa)

Idrossipropilmetilcellulosa, ossido di ferro rosso (E 172), diossido di titanio (E 171), Bianco TEK SW 0012 (inchiostro)

Capsula da 10 mg (blu)

Idrossipropilmetilcellulosa, Blu FD&C N°1 (E 133), ossido di ferro rosso (E 172), ossido di ferro nero (E 172), diossido di titanio (E 171), Bianco SW 0012 (inchiostro)

Capsula da 20 mg (bianca)

Idrossipropilmetilcellulosa, diossido di titanio (E 171), Grigio TEK SW 5014 (inchiostro)

Capsula da 100 mg (rossa)

Idrossipropilmetilcellulosa, ossido di ferro rosso (E 172), diossido di titanio (E 171), Bianco SW 0012 (inchiostro)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni – Confezione per l'intensificazione di dose iniziale

3 anni – Tutte le confezioni eccetto la confezione per l'intensificazione di dose iniziale

Dopo aver mischiato la dose giornaliera di PALFORZIA con del cibo morbido adatto all'età del paziente, l'intero volume della miscela preparata deve essere consumato immediatamente, ma se necessario può essere conservato in frigorifero per un massimo di 8 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fase di intensificazione di dose iniziale (vedere paragrafo 4.2)

Confezione per l'intensificazione di dose iniziale

Blisters in PVC:PCTFE/Alluminio contenente 13 capsule (2 da 0,5 mg + 11 da 1 mg) in 5 blister monodose.

Fase di somministrazione a dosi crescenti (vedere paragrafo 4.2)

Ciascuna confezione che copre 2 settimane di trattamento contiene dosi supplementari da usare in caso di bisogno.

Nome/dosaggio capsula o bustina	Contenuto della confezione per livello di dose (dose giornaliera)
PALFORZIA 1 mg polvere orale in capsule da aprire	Livello 0 (1 mg/die – da 1 a 3 anni): 16 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene una capsula da 1 mg Livello 1 (3 mg/die): 48 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene tre capsule da 1 mg Livello 2 (6 mg/die): 96 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene sei capsule da 1 mg
PALFORZIA 10 mg PALFORZIA 1 mg polvere orale in capsule da aprire	Livello 3 (12 mg/die): 48 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene una capsula da 10 mg e due capsule da 1 mg
PALFORZIA 20 mg polvere orale in capsule da aprire	Livello 4 (20 mg/die): 16 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene una capsula da 20 mg Livello 5 (40 mg/die): 32 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene due capsule da 20 mg Livello 6 (80 mg/die): 64 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene quattro capsule da 20 mg
PALFORZIA 100 mg polvere orale in capsule da aprire	Livello 9 (200 mg/die): 32 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene due capsule da 100 mg

Nome/dosaggio capsula o bustina	Contenuto della confezione per livello di dose (dose giornaliera)
PALFORZIA 100 mg PALFORZIA 20 mg polvere orale in capsule da aprire	<p>Livello 7 (120 mg/die): 32 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene una capsula da 100 mg e una capsula da 20 mg</p> <p>Livello 8 (160 mg/die): 64 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene una capsula da 100 mg e tre capsule da 20 mg</p> <p>Livello 10 (240 mg/die): 64 capsule in blister in PVC:PCTFE/Alluminio in una scatola Ogni pozzetto del blister contiene due capsule da 100 mg e due capsule da 20 mg</p>
PALFORZIA 300 mg polvere orale in bustina	<p>Livello 11 (300 mg/die): 15 bustine in lamina di PET/alluminio/mLLDPE in una scatola</p>

Fase di mantenimento (vedere paragrafo 4.2)

Confezione di mantenimento:

Ogni confezione di PALFORZIA 300 mg polvere orale contiene 30 bustine in lamina di PET/alluminio/mLLDPE in una scatola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale includono le capsule aperte (ossia, vuote o contenenti polvere inutilizzata) o le bustine aperte, e le miscele preparate ma non consumate entro 8 ore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 Antony
Francia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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
EU/1/20/1495/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 dicembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.