

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

TYRO-SIT  
Suspension zur Injektion

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

TYRO-SIT enthält gereinigte Allergenextrakte von Pollen, Schimmelpilzen oder Tierepithelien nach individueller ärztlicher Rezeptur (siehe Etikett der Durchstechflasche).

Bei ausgewählten Allergenextrakten wird der Anteil von Majorallergenen ermittelt. Die biologische Aktivität eines extrahierten Allergens wird in standardisierten therapeutischen Einheiten (Therapeutic Units, TU) ausgedrückt. Diese biologische Aktivität leitet sich direkt von den klinisch optimal eingestellten Prick-Testlösungen zur Diagnostik her.

Nr./Farbe	Dosis (Therapeutic Units (TU)/ml)
0/Schwarz	1/64 Durchstechflasche Nr. 2 (niedrigste Konzentration)
1/Grün	1/8 Durchstechflasche Nr. 2
2/Rot	Höchste Konzentration

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist im Wesentlichen natriumfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Suspension zur Injektion.  
Weiße, undurchsichtige Suspension.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

TYRO-SIT ist eine Kausaltherapie zur Behandlung von Rhinitis, Konjunktivitis und Bronchialasthma, die durch eine IgE-vermittelte Allergie auf Pollen, Schimmelpilze oder Tierepithelien ausgelöst werden. Diese Behandlungsart wird als spezifische Immuntherapie bezeichnet. Vor der Behandlung sind eine sorgfältige Erwägung der Anamnese des Patienten und eine Diagnosestellung mittels positiver Hauttestung und/oder einem IgE-Test erforderlich.

TYRO-SIT ist zur Behandlung von Kindern ab 5 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen indiziert.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung der Patienten darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die über eine Ausbildung oder über Erfahrung in der Anwendung spezifischer subkutaner Immuntherapien verfügen. Epinephrin/Adrenalin sollte immer griffbereit sein.

Dosierung

Für Kinder ab 5 Jahren, Jugendliche und Erwachsene wird dasselbe Dosierungsschema empfohlen.

*Grundbehandlung*

Durchstechflasche Nr. (Farbe auf Etikett)	Empfohlene Dosierung	Abstand zur vorigen Injektion (in Wochen)	
		Mindestabstand	Maximalabstand
Durchstechflasche 0* (Schwarz)	0,1 ml	1	2
	0,3 ml		
	0,5 ml		
Durchstechflasche 1 (Grün)	0,1 ml	1	2
	0,3 ml		
	0,5 ml		
Durchstechflasche 2 (Rot)	0,1 ml	1	2
	0,3 ml		
	0,5 ml		

\* Bei hochsensibilisierten Patienten und/oder Patienten unter 15 Jahren

Die Höchstdosis von 0,5 ml Durchstechflasche Nr. 2 darf nicht überschritten werden.

Am Tag der Injektion sind die Patienten zu warnen, keinen Alkohol zu trinken und keine körperlich anstrengenden Tätigkeiten zu verrichten.

Die Stärke dieses Arzneimittels wird in therapeutischen Einheiten (Therapeutic Units, TU) ausgedrückt. Diese Einheiten sind nicht mit den Einheiten austauschbar, die verwendet werden, um die Stärke anderer Allergenextrakte auszudrücken.

*Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern unter 5 Jahren wird in der Regel keine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) durchgeführt, da es in dieser Altersgruppe eher Probleme hinsichtlich der Akzeptanz und Zusammenarbeit als bei Erwachsenen gibt. Bei Kindern über 5 Jahren liegen nur wenige klinische Daten vor, die für einen Wirksamkeitsnachweis nicht ausreichen, aber die Daten zur klinischen Sicherheit zeigen kein höheres Risiko als bei Erwachsenen.

*Spezielle Patientengruppen*

**Ältere Patienten**  
Bei älteren Patienten sollte die erhöhte Prävalenz von Gegenanzeigen, wie z. B. Emphysem oder Bronchiektasen, bei der Verschreibung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.3). Ebenso ist mit einer erhöhten Prävalenz von Erkrankungen, bei denen zur Vorsicht geraten wird, zu rechnen, wie z. B. kardiovaskuläre Funktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

**Hochsensibilisierte Patienten**  
Bei hochsensibilisierten Patienten und/oder Patienten unter 15 Jahren wird empfohlen, die Behandlung mit Durchstechflasche Nr. 0 zu beginnen. Darüber hinaus könnte je

nach Bedarf des Patienten eine Anpassung der Dosierung und/oder der Progression von einer Dosis zur nächsten erforderlich werden.

Dosierschema

Die Behandlung erfolgt mit allmählich ansteigenden Dosen bis zum Erreichen der individuellen Höchstdosis.

Nach Abschluss der Grundbehandlung soll die Behandlung mit der Höchstdosis von Durchstechflasche Nr. 2 fortgesetzt werden.

Das weiter unten aufgeführte Dosierschema ist für die meisten Patienten geeignet. Bei hoch sensibilisierten Patienten müssen Dosierung und Steigerung der einzelnen Dosen an die individuelle Reaktion des Patienten angepasst werden. Dies liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

*Grundbehandlung*

Siehe oben stehende Tabelle

*Fortsetzungsbehandlung*

Die erste Injektion der Fortsetzungsbehandlung sollte 2 Wochen nach der letzten Injektion der Grundbehandlung verabreicht werden. Die Injektionsintervalle sollen dann auf 4–6 Wochen verlängert werden.

Siehe unten stehende Tabelle

**Die maximale Dosis von 0,5 ml Suspension der Durchstechflasche Nr. 2 mit der höchsten Stärke darf nicht überschritten werden.**

Behandlungsrichtlinien für Pollenextrakte

Soll die Therapie mit Pollenextrakten während der entsprechenden Pollensaison verabreicht werden, sind zusätzlich zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 folgende weitere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten:

Durchstechflasche Nr. (Farbe auf Etikett)	Empfohlene Dosierung	Abstand zur vorigen Injektion (in Wochen)	
		Mindestabstand	Maximalabstand
Durchstechflasche 2 (Rot)*	0,5 ml	2	2
Durchstechflasche 2 (Rot)**	0,5 ml	4	6

\* Erste Injektion der Fortsetzungsbehandlung

\*\* Alle anschließenden Erhaltungsdosen

- Bei Patienten mit schwerer Symptomatik darf die saisonale Behandlung mit TYRO-SIT nicht durchgeführt werden.
- Die Dosis darf während der entsprechenden Pollensaison nicht erhöht werden (d.h. die Grundbehandlung sollte nicht gegeben werden).
- Wird die Behandlung mit TYRO-SIT während der Pollensaison unterbrochen, soll die Therapie nach der Pollensaison mit der Grundbehandlung (Durchstechflasche Nr. (0), 1, 2) oder mit einer geeigneten reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn die empfohlenen Injektionsintervalle überschritten wurden (siehe unten „Abweichungen vom Behandlungsschema“).
- Während der Pollensaison muss die verabreichte Dosis an den individuellen Sensibilisierungsgrad, die Symptome und die Allergenexposition eines jeden Patienten angepasst werden.
- Beim Auftreten einer allergischen Symptomatik ist es generell ratsam, die individuelle Dosis auf 1/5 zu reduzieren. Nach der Pollensaison kann gemäß dem Dosierschema die Dosis auf die individuelle Höchstdosis gesteigert werden.

Überschreiten der empfohlenen Injektionsintervalle

Wenn das empfohlene Injektionsintervall überschritten wird, sollte die Behandlung wie folgt modifiziert werden:

**Grundbehandlung**

Intervall normalerweise 1–2 Wochen

Überschreitung des Intervalls um	Modifizierung
bis zu 2 Wochen	Keine Dosissteigerung. Die Dosis der vorangegangenen Injektion soll wiederholt werden.
bis zu 3 Wochen	Im Dosierschema 1 Schritt zurückgehen
bis zu 4 Wochen	Im Dosierschema 2 Schritte zurückgehen
mehr als 4 Wochen	Aus Sicherheitsgründen die Behandlung wieder von vorne beginnen.

**Fortsetzungsbehandlung**

Intervall normalerweise 4–6 Wochen

Überschreitung des Intervalls um	Modifizierung
bis zu 2 Wochen	Im Dosierschema 1 Schritt zurückgehen
bis zu 4 Wochen	Im Dosierschema 2 Schritte zurückgehen
mehr als 4 Wochen	Aus Sicherheitsgründen die Behandlung wieder von vorne beginnen.

**Dosisanpassung bei verstärkten Lokal- oder systemischen Reaktionen**

Die individuell verträgliche Höchstdosis kann niedriger sein als die mögliche Höchstdosis (0,5 ml Durchstechflasche Nr. 2).

Reaktion	Modifizierung
Lokalreaktion 5–10 cm im Durchmesser (Schwellung)	Keine Dosiserhöhung, wiederholte Verabreichung der Dosis der letzten Injektion
Lokalreaktion > 10 cm im Durchmesser (Schwellung)	Im Dosierschema 1 Schritt zurückgehen
Leichte bis mittelschwere systemische Reaktion	Im Dosierschema 2 Schritte zurückgehen
Schwere systemische Reaktion, anaphylaktischer Schock	Der Arzt muss die therapeutische Indikation überprüfen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Patienten neu bewerten.

Wenn der Patient verstärkte Lokalreaktionen (Schwellung > 5 cm) oder systemische Reaktionen in Zusammenhang mit der Injektion von TYRO-SIT zeigt, sollte die empfohlene Dosis für die nächste Injektion angepasst werden.

Siehe oben stehende Tabelle

Wenn die Dosisanpassung nach der Nebenwirkung vertragen wird, kann das Dosissteigerungsschema wieder aufgenommen werden.

Behandlungsdauer

Zur Erreichung einer möglichst vollständigen und dauerhaften Besserung der allergischen Symptome wird empfohlen, TYRO-SIT über mindestens 3 bis 5 aufeinanderfolgende Jahre zu verabreichen.

Art der Anwendung

TYRO-SIT darf ausschließlich subkutan verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Injektion zu beachten sind, siehe Abschnitt 4.4.

Vor der Anwendung muss die Suspension Raumtemperatur erreicht haben und dann gründlich geschüttelt werden, bis der gesamte Bodensatz gleichmäßig resuspendiert ist.

**Eine geeignete Notfallausrüstung mit Adrenalin/Epinephrin muss zur sofortigen Verfügung stehen.**

**Verabreichung der Injektion**

TYRO-SIT sollte als subkutane Injektion in die Oberarmstreckseite im mittleren Drittel verabreicht werden. Bei der Wahl der Injektionsstelle sollte zwischen beiden Armen abgewechselt werden, z.B. Verabreichung der 1. und 3. Injektion in den rechten Arm und die 2. und 4. Injektion in den linken Arm. Wiederholte Injektionen in derselben Injektionsstelle sollten vermieden werden. Durch Aspiration ist sicherzustellen, dass keine Blutgefäße verletzt werden. Die Injektionen sollten mit gleichbleibendem Druck verabreicht werden.

Bei ängstlichen oder möglicherweise instabilen Patienten ist es ratsam, die Injektion im Liegen zu verabreichen.

**Intramuskuläre und intravaskuläre Injektionen sind unbedingt zu vermeiden. Der Patient sollte informiert werden, die Injektionsstelle nicht zu reiben.**

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen nach der Injektion**

Die Patienten müssen nach jeder Injektion **mindestens 30 Minuten unter medizini-**

**scher Beobachtung** bleiben. Bereits beim Auftreten milder Symptome einer Überempfindlichkeit wird eine längere Beobachtungsdauer empfohlen. Eine schwere, länger anhaltende unerwünschte Arzneimittelwirkung kann unter Umständen eine stationäre Behandlung erfordern (siehe Abschnitt 4.4).

Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass er sich während des Beobachtungszeitraums oder bei später auftretenden Anzeichen einer unerwünschten Nebenwirkung umgehend an den Arzt oder dessen Vertreter wenden muss (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

TYRO-SIT darf nicht angewendet werden, wenn einer der nachfolgend aufgelisteten Zustände vorliegt:

- Akute oder chronische Infektion oder Entzündung;
- Sekundäre Veränderungen am betroffenen Organ (z. B. Emphysem, Bronchiektasen);
- Bronchialasthma mit einer trotz adäquater medikamentöser Behandlung dauerhaft eingeschränkten Lungenfunktion unter 70% FEV1 vom Sollwert;
- Autoimmunerkrankungen, z. B. der Leber, Nieren, des Nervensystems, oder eine Schilddrüsen- oder rheumatische Erkrankung;
- Immundefekte (z. B. auch durch Immunsupprimierende Behandlungen, siehe Abschnitt 4.5);
- Hereditäres Angioödem;
- Maligne Erkrankung (wie z. B. Krebs) mit aktueller klinischer Relevanz;
- Beta-Blocker-Therapie;
- Manifeste Lungen- oder Herzinsuffizienz;
- Kontraindikation gegen die Anwendung von Adrenalin/Epinephrin;
- Störungen des Tyrosinstoffwechsels, insbesondere bei Tyrosinämie und Alkaptonurie;
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Behandlung von Patienten darf nur in solchen Einrichtungen erfolgen, in denen eine vollständige Ausrüstung für eine kardiopulmonale Reanimation sofort zur Verfügung steht.

Eine Adrenalin/Epinephrin-Injektion muss immer griffbereit sein.

**Anaphylaktischer Schock**

Wie bei jeder spezifischen Immuntherapie besteht ein Risiko für das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks.

Warnzeichen:

Kribbeln, Jucken oder Brennen auf oder unter der Zunge, im Rachen und insbesondere auf den Handflächen und Fußsohlen. Auf diese Symptome kann unmittelbar ein Schockzustand mit Zyanose, Hypotonie, Tachykardie, Bronchospasmus und Bewusstlosigkeit folgen.

Weitere klinische Zeichen sind: Angstzustände, Ruhelosigkeit, Schwindel, Kehlkopfödem mit Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Atem- und Herzstillstand.

Schwere und potenziell lebensbedrohliche Reaktionen erfordern eine rasche und wirksame Notfallbehandlung. Die Behandlung allergischer Reaktionen orientiert sich an den medizinischen Leitlinien.

Um eine Nebenwirkung zu verhindern, ist vor der Anwendung von TYRO-SIT die Zwischenanamnese des Patienten vollständig zu überprüfen. Besondere Aufmerksamkeit sollte sich dabei auf die Untersuchung der Lungenfunktion bei Asthmatikern richten, z. B. mittels Peak-Flow-Messung.

Im Fall einer akuten Infektion, Fieber oder eines schweren Asthmaanfalls darf die nächste Injektion von TYRO-SIT erst 48 Stunden nach der Normalisierung des Gesundheitszustandes verabreicht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herz-, Kreislauf- oder Lungenfunktion ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da anaphylaktische Reaktionen gravierender ausfallen können (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten unter Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist Vorsicht geboten, da diese Arzneimittel die Wirkung von Adrenalin/Epinephrin verstärken können (siehe Abschnitt 4.5).

Vor Beginn einer spezifischen Immuntherapie sollten bestehende allergische Symptome mit einer geeigneten symptomatischen Behandlung stabilisiert werden. Eine Behandlung mit Symptomatika kann während der spezifischen Immuntherapie weitergeführt werden; dabei ist allerdings zu beachten, dass eine Begleitbehandlung mit Symptomatika die aktuelle Reaktionslage des Patienten maskieren kann (siehe Abschnitt 4.5).

Zusätzlicher (exogener oder iatrogen) Allergenkontakt kann die Toleranzgrenze des Patienten herabsetzen. Deshalb sollte der Patient darüber aufgeklärt werden, dass die betreffenden kausalen und kreuzreaktiven Allergene so weit wie möglich zu meiden sind.

Schutzimpfungen sollten frühestens 1 Woche nach der letzten Dosis von TYRO-SIT verabreicht werden, vorausgesetzt es sind alle möglichen Nebenwirkungen vollständig abgeklungen. Die nächste Dosis ist 2 Wochen nach der Impfung zu verabreichen,

vorausgesetzt alle unerwünschten Nebenwirkungen durch die Impfung sind vollständig abgeklungen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn der Patient während der Behandlung mit TYRO-SIT eine Impfung benötigt, ist zu bedenken, dass die empfohlenen Injektionsintervalle unter Umständen überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn einem Patienten zwei verschiedene Hyposensibilisierungsimpfstoffe verabreicht werden müssen, sollen diese mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 30 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Verabreichung einer Therapie mit Pollenextrakten während der entsprechenden Pollensaison sind die Anweisungen in Abschnitt 4.2 zu beachten.

Hyposensibilisierungsimpfstoffe zur Injektion dürfen nur unter der Aufsicht eines allergologisch weitergebildeten oder in der Anwendung spezifischer Immuntherapien erfahrenen Arztes verschrieben und verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist im Wesentlichen natriumfrei.

Darf nicht intramuskulär oder intravasal verabreicht werden.

**Kinder und Jugendliche unter 15 Jahre und hoch sensibilisierte Patienten**

Bei diesen Patientengruppen wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen, d. h. mit Durchstechflasche Nr. 0 (1/8-Verdünnung von Durchstechflasche Nr. 1).

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Gegenanzeigen für Begleitbehandlungen (siehe Abschnitt 4.3):

- Betablocker: In einem Notfall (schwere anaphylaktische Reaktion) wird die Anwendung von Adrenalin/Epinephrin als Erstlinientherapie empfohlen. Eine Blockade der Betarezeptoren verhindert oder verringert die Wirkung von Adrenalin/Epinephrin.
- Immunsuppressive Therapien: Allergenspezifische Immuntherapien zielen darauf ab, das Ungleichgewicht zwischen der Th1- und Th2-Zell-Funktion auszugleichen. Dazu ist ein intaktes Immunsystem erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4):

- ACE-Hemmer: Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, ist Vorsicht geboten, da anaphylaktische Reaktionen schwerer verlaufen können.
- Trizyklische Antidepressiva und MAO-Inhibitoren: Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) behandelt werden, da die Wirkungen von Adrenalin/Epinephrin verstärkt werden könnten.

Sicherheitsvorkehrungen:

- Symptomatische Antiallergika (z. B. Antihistaminika, Corticosteroide oder Mastzelldegranulationshemmer) können die aktuelle Reaktionslage des Patienten maskieren.
- Wenn unterschiedliche Allergenextrakte verabreicht werden müssen, sollen sie mit einem Sicherheitsabstand von 30 Minuten zwischen den Injektionen verabreicht werden.
- Schutzimpfungen sollten frühestens 1 Woche nach Erhalt einer Immuntherapie durchgeführt werden (vorausgesetzt, alle Nebenwirkungen sind vollständig abgeklungen). Die nächste Dosis der Immuntherapie sollte frühestens 2 Wochen nach Erhalt des Impfstoffs verabreicht werden, vorausgesetzt, alle möglichen Nebenwirkungen sind vollständig abgeklungen (siehe Abschnitt 4.4).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es gibt keine Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen der Hyposensibilisierungsbehandlung. Da sich jedoch der Sensibilisierungs- und Reaktivitätsgrad des Immunsystems während einer Schwangerschaft nicht vorhersehen lässt, ist eine spezifische Immuntherapie während der Schwangerschaft nicht zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Über die Anwendung von TYRO-SIT bei Schwangeren liegen bisher keine klinischen Daten vor.

Stillzeit

Über die Anwendung von TYRO-SIT während der Stillzeit liegen bisher keine klinischen Daten vor. Wirkungen auf das gestillte Kind werden nicht erwartet.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

TYRO-SIT hat einen vernachlässigbar geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Auftreten von Schwindel oder Müdigkeit, ist dem Patienten abzuraten, sich an das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen oder Maschinen zu bedienen, bis diese Wirkungen abgeklungen sind.

**4.8 Nebenwirkungen****Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die bei TYRO-SIT zu erwartenden Nebenwirkungen, sind hauptsächlich typische Symptome durch ein Wiederauftreten/eine Exazerbation der spezifischen Allergie des Patienten, sonstige allergische Symptome oder leichte bis mittelschwere Reaktionen an der Injektionsstelle.

Tabellarische Übersicht über die unerwünschten Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die auf Spontanmeldungen unter TYRO-SIT basieren. Aus klinischen Studien liegen keine Angaben zu den Häufigkeiten von Nebenwirkungen vor, daher werden die Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ angegeben.

Siehe nebenstehende Tabelle

Beschreibung einzelner unerwünschter Nebenwirkungen

**Anaphylaktische Reaktionen/ anaphylaktischer Schock**

In Einzelfällen wurde unter TYRO-SIT über schwere anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock berichtet. Ein anaphylaktischer Schock kann sich innerhalb von wenigen Minuten nach Injektion einer Allergie-Immuntherapie entwickeln und das häufig schon vor Auftreten einer Lokalreaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Typische Warnzeichen eines anaphylaktischen Schocks sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

**Systemische Nebenwirkungen, von denen bekannt ist, dass sie bei jeder Immuntherapie auftreten**

**Leicht:** Wiederauftreten oder Exazerbation von patientenspezifischen allergischen Anzeichen und Symptomen wie etwa Rhinokonjunktivitis, Augenjucken, Niesen, Nasenverstopfung, Husten, generalisierte Urtikaria, Pruritus (generalisiert), atopisches Ekzem und Atemnot. Müdigkeit, Hitzegefühl/Hitzewallung, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Rachenreizung oder Engegefühl des Halses.

**Mittelschwer bis schwer:** Giemen, Dyspnoe oder Quincke-Ödem.

**Schwere verzögert auftretende Reaktionen:** Reaktionen, die der Serumkrankheit ähneln, wie Fieber, Gelenkschmerzen, Urtikaria und Anschwellen der Lymphknoten, können nach einigen Tagen auftreten.

Kinder und Jugendliche

Es wird mit einer ähnlichen Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen gerechnet wie bei Erwachsenen.

Andere spezielle Patientengruppen

Hochsensibilisierte Patienten können möglicherweise anfälliger für Nebenwirkungen sein oder schwerere Nebenwirkungen entwickeln.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkung

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, zu melden.

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung (MedDRA bevorzugter Begriff)
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie oral, Hypoästhesie, Kopfschmerz, Synkope, Tremor, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	Konjunktivitis, Augenlidödem, Schwellung des Auges, Augenjucken, okuläre Hyperämie, Tränensekretion verstärkt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenjucken, Schwellung der Ohrmuschel
Herzkrankungen	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Schwindel, Hypotonie, kardiovaskuläre Insuffizienz, Hitzegefühl/Hitzewallung, Blässe Kreislaufkollaps, Zyanose, Blutdruck erhöht, kardiovaskuläre Erkrankung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Asthma, Kehlkopfödem, oropharyngeale Schwellung, Engegefühl des Halses, Stridor, Giemen, Nasenverstopfung, Rachenreizung, Husten, Rhinitis, Niesen, Dysphonie, bronchiale Obstruktion, Atemnot, Erstickungsgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, geschwollene Zunge, Diarrhoe, Dysphagie, Erbrechen, Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Pruritus generalisiert, generalisiertes Erythem, Angioödem, schwellendes Gesicht, Lippe geschwollen, Ausschlag generalisiert, Hyperhidrosis, Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Gelenkschwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Urtikaria, Erythem, Pruritus, Schmerzen, Verhärtung, Knötchen, Verfärbung, Reizung, Pustelbildung, Wärme), Brustkorbbeschwerden, Schwellung/Ödem (peripher), Unwohlsein, Müdigkeit, Wärmegefühl, Fremdkörpergefühl, Schleimhautödem, Schüttelfrost, Asthenie, Fieber

**4.9 Überdosierung**

Die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte systemische Nebenwirkungen nimmt zu, wenn das richtige Zeitintervall zwischen den Injektionen der einzelnen Dosen nicht eingehalten wird, wenn eine falsche Dosis verabreicht wird oder die Injektion versehentlich intramuskulär oder intravasal erfolgt.

Im Fall einer Überdosierung können die in Abschnitt 4.8 aufgeführten unerwünschten Nebenwirkungen auftreten. Nach einer Überdosis kann das Risiko für schwere systemische Reaktionen steigen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergenextrakte.

ATC-Code: V01A A.

Pharmakodynamische Wirkungen

TYRO-SIT ist zur Behandlung spezifischer IgE-vermittelter Allergien bestimmt, die sich in Symptomen wie Rhinitis, Konjunktivitis und Bronchialasthma, ausgelöst durch Pollen, Schimmelpilze oder Tierepithelien, äußern. Der Zielort der pharmakodynamischen Wirkung ist das Immunsystem. Die

Behandlungsabsicht ist eine Modulation der Immunantwort des Patienten durch Reduktion der IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion zu Gunsten einer im Normalbereich liegenden Toleranz.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher noch nicht vollständig geklärt, liegen deutliche Hinweise vor, dass es sich bei einer Allergie um ein in Richtung TH2 verlagertes Ungleichgewicht des Immunsystems handelt, das sich in IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen äußert. Man geht davon aus, dass eine spezifische Immuntherapie oder Hyposensibilisierung eine allergische, in Richtung TH2 verlagerte Reaktion zu Gunsten einer normalen ausgewogenen TH1/TH2-Reaktion verschiebt. Die Bildung allergenspezifischer IgG-Antikörper (speziell des „blockierenden“ IgG4-Antikörpers), die Unterdrückung eines spezifischen IgE-Antikörpers und die verringerte Freisetzung von Mediatoren (Histamin) aus Basophilen gelten als wichtige Beweise für die Wiederherstellung des TH1/TH2-Gleichgewichts.

L-Tyrosin ist eine natürlich vorkommende, schwerlösliche Aminosäure, die wegen ihrer adsorbierenden Eigenschaften verwendet wird.

Kinder und Jugendliche

Es stehen keine nicht-klinischen Wirksamkeitsdaten zur Verfügung. Sicherheitsdaten aus der Exposition nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels zeigten ein Sicherheitsprofil, das sich nicht von dem bei Erwachsenen unterscheidet, und es traten hauptsächlich allergische Reaktionen auf.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Pharmakokinetische Studien können mit Präparaten für eine spezifische Immuntherapie nicht durchgeführt werden, da die Plasmaspiegel zu gering und somit nicht messbar sind.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es stehen keine präklinischen Sicherheitsdaten zur Verfügung.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- L-Tyrosin
- Phenol
- Natriumchlorid
- Glycerol (bei bestimmten Allergenkombinationen)
- Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
- Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

12 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Durchstechflaschen bestehen aus neutralem Glas (Typ I, Ph. Eur.) mit einem Halobutyl-Stopfen und Aluminiumkappe.

Siehe oben stehende Tabellen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Anwendung muss die Suspension Raumtemperatur erreicht haben und dann gründlich geschüttelt werden, bis der gesamte Bodensatz gleichmäßig resuspendiert ist.

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

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Bencard Allergie GmbH  
Leopoldstr. 175  
80804 München  
Telefon: (089) 36811-50

Grundbehandlung:

Durchstechflasche Nr. (Farbe auf Etikett)	Anzahl Durchstechflaschen pro Packung	Gesamtfüllvolumen	Extrahierbares Volumen
Durchstechflasche 0* (Schwarz)	1	2,5 ml	2,0 ml
Durchstechflasche 1 (Grün)	1	2,5 ml	2,0 ml
Durchstechflasche 2 (Rot)	1	2,9 ml	2,5 ml

\* Bei hoch sensibilisierten Patienten und/oder Patienten unter 15 Jahren.

Fortsetzungsbehandlung:

Durchstechflasche Nr. (Farbe auf Etikett)	Anzahl Durchstechflaschen pro Packung	Gesamtfüllvolumen	Extrahierbares Volumen
Durchstechflasche 2# (Rot)	1	2,9 ml	2,5 ml

# Falls bestellt, werden 2 Durchstechflaschen geliefert.

Kombipackung:

Durchstechflasche Nr. (Farbe auf Etikett)	Anzahl Durchstechflaschen pro Packung	Gesamtfüllvolumen	Extrahierbares Volumen
Durchstechflasche 0* (Schwarz)	1	2,5 ml	2,0 ml
Durchstechflasche 1 (Grün)	1	2,5 ml	2,0 ml
Durchstechflasche 2 (Rot)	2	2,9 ml	2,5 ml

\* Bei hoch sensibilisierten Patienten und/oder Patienten unter 15 Jahren.

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Das Produkt ist nicht zugelassen und wird für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt.

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Nicht zutreffend

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2019

**Weitere Information**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt