

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tyrosin TU t.o.p.  
Sospensione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tyrosin TU t.o.p. contiene estratti allergenici selettivamente purificati di pollini, acari della polvere, muffe o pelo/ forfora di animali, in base a prescrizione medica (vedere etichetta del flacone).

Gli estratti allergenici sono caratterizzati e standardizzati (in TU, Therapeutic Units/0,5 ml) mediante metodi biochimici in modo da garantire un contenuto allergenico e un'attività allergenica di qualità costante. La proporzione degli allergeni maggiori è inoltre determinata per gli estratti allergenici selezionati.

Le unità, espresse in TU/0,5 ml, corrispondono all'attività biologica degli estratti allergenici contenuti. Tale attività biologica è derivata direttamente da soluzioni diagnostiche clinicamente ottimizzate per prick test.

N./Colore	Dose (Therapeutic Units (TU)/0,5 ml)
0 Nero	Concentrazione inferiore (1/64 del flacone N. 2)
1 Verde	1/8 del flacone N. 2
2 Rosso	Concentrazione più elevata in Therapeutic Units/0,5 ml

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e può pertanto essere considerato privo di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.  
Sospensione bianca, opaca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tyrosin TU t.o.p. è indicato per il trattamento delle malattie allergiche IgE-mediate come rinite, congiuntivite o asma bronchiale provocate da pollini, acari della polvere, muffe o epiteli animali in pazienti adulti e bambini di età superiore ai 6 anni. Si raccomanda di prescrivere il medicinale solo dopo aver ottenuto un risultato positivo al prick test cutaneo e/o al test IgE-specifico, e dopo aver considerato con attenzione l'anamnesi del paziente.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Il trattamento è caratterizzato da un graduale aumento della dose, fino al raggiungimento della dose individuale massima (max 0,5 ml del flacone N. 2).

Nei pazienti altamente sensibili e/o in quelli di età inferiore a 15 anni, si raccomanda di iniziare il trattamento con il flacone N. 0: diluizione 1/64 del flacone N. 2 (la concentrazione più elevata), seguito dal flacone N. 1: diluizione 1/8 del flacone N. 2, e successivamente dal flacone N. 2.

In tutti gli altri pazienti il trattamento deve iniziare con il flacone N. 1: 1/8 del flacone N. 2 (la concentrazione più elevata), seguito dal flacone N. 2.

Dopo aver completato il trattamento iniziale, si raccomanda di proseguire la terapia con la dose massima dal flacone N. 2.

**Durante il proseguimento della terapia con un nuovo flacone N. 2 del ciclo di mantenimento, si raccomanda vivamente di ridurre la prima dose alla metà di quella precedentemente tollerata.**

Aumentare la dose solo se l'iniezione precedente è stata ben tollerata e l'intervallo tra un'iniezione e l'altra non è stato superato.

Avvertire il paziente che il giorno in cui dovrà sottoporsi all'iniezione non dovrà consumare pasti pesanti, bere alcolici o praticare attività fisica intensa.

Lo schema di dosaggio indicato di seguito è adeguato per la maggior parte dei pazienti. Tuttavia, nel caso di pazienti molto sensibili, la posologia e l'incremento da una dose all'altra dovranno essere adattati alla reattività del paziente, a discrezione del medico.

### *Popolazioni speciali*

Prima di prescrivere il medicinale nei pazienti anziani, è necessario tenere conto della maggiore prevalenza di controindicazioni come enfisema e bronchiectasie (vedere paragrafo 4.3). Occorre inoltre considerare la maggiore prevalenza di patologie che richiedono l'uso di una particolare cautela (vedere paragrafo 4.4), come riduzione della funzione cardiovascolare.

### *Popolazione pediatrica*

La presenza di rinocongiuntivite allergica e di asma bronchiale allergico nei bambini di età inferiore ai tre anni è estremamente rara, ed è proprio intorno a questa età che si manifesta per la prima volta l'insorgenza di tali disturbi. La pratica clinica attuale prevede di tenere sotto osservazione i pazienti giovani per una o due stagioni di manifestazione dei sintomi, in modo da confermare la diagnosi prima di procedere al trattamento. Pertanto l'uso di Tyrosin TU t.o.p. non è raccomandato per il trattamento dei bambini di età inferiore a 6 anni.

Nei bambini/ragazzi tra i 6 e i 18 anni e negli adulti si raccomanda lo stesso schema di dosaggio. Comunque, nei bambini/ragazzi tra i 6 e i 15 anni, si raccomanda di iniziare il trattamento con il flacone N. 0.

### Schema di dosaggio:

#### Terapia Iniziale

Intervallo tra le iniezioni: 1-2 settimane

<u>Diluizione speciale - Flacone N. 0 (Nero)</u>	<u>Flacone N. 1 (Verde)</u>	<u>Flacone N. 2 (Rosso)</u>
Dosaggio raccomandato in ml	Dosaggio raccomandato in ml	Dosaggio raccomandato in ml
0,1	0,1	0,1
0,3	0,3	0,3
0,5	0,5	0,5

#### Terapia di Mantenimento

La prima iniezione della Terapia di Mantenimento deve essere somministrata 2 settimane dopo l'ultima iniezione della Terapia Iniziale.

Intervallo tra le successive iniezioni: 4-6 settimane.

Durante il proseguimento della terapia con un nuovo flacone N. 2 della Terapia di Mantenimento si raccomanda vivamente di ridurre la prima dose alla metà di quella precedentemente tollerata. Se l'iniezione sarà ben tollerata, la dose potrà essere aumentata di nuovo dopo un intervallo tra le iniezioni di 2-4 settimane, in modo da raggiungere la dose individuale massima.

#### Flacone N. 2 (Rosso)

Dosaggio raccomandato in ml
0,5

**Non superare la dose massima di 0,5 ml di sospensione dal flacone N. 2 (flacone a concentrazione massima).**

#### Istruzioni per il trattamento con estratti di pollini

Se il trattamento con estratti di pollini è somministrato durante la stagione pollinica corrispondente, oltre alle precauzioni speciali indicate al paragrafo 4.4, osservare anche le seguenti precauzioni:

- Evitare il trattamento stagionale con Tyrosin TU t.o.p nei pazienti che manifestano sintomi gravi durante la stagione pollinica corrispondente.
- La fase di induzione (Terapia Iniziale) non deve essere eseguita durante la stagione pollinica corrispondente.
- Se il trattamento con Tyrosin TU t.o.p. viene interrotto durante la stagione di fioritura, la terapia dovrà ricominciare con la Terapia Iniziale (Flaconi N. (0), 1, 2) o con un'adeguata riduzione, qualora siano stati superati gli intervalli raccomandati, dopo la stagione pollinica (vedere oltre "Se si superano gli intervalli raccomandati tra un'iniezione e l'altra").

- La dose somministrata deve essere adattata caso per caso secondo il grado di sensibilizzazione, l'eventuale presenza di segni e sintomi e l'esposizione del paziente agli allergeni durante la stagione pollinica.
- Nel caso in cui si manifestino sintomi allergici è consigliabile ridurre la dose individuale a 1/5. Al termine della stagione pollinica la dose potrà essere aumentata fino alla dose individuale massima, seguendo lo schema di dosaggio.

#### Intervalli tra le iniezioni

Si raccomanda di somministrare le iniezioni ad intervalli di 1-2 settimane per tutta la durata della Terapia Iniziale.

La prima iniezione della Terapia di Mantenimento deve essere somministrata 2 settimane dopo l'ultima iniezione della Terapia Iniziale. Successivamente si raccomanda di prolungare gli intervalli tra le iniezioni a 4-6 settimane.

#### Se si superano gli intervalli raccomandati tra un'iniezione e l'altra

Se si supera di oltre 1 settimana l'intervallo raccomandato tra le iniezioni, il trattamento deve essere modificato in base alla seguente tabella:

#### Terapia Iniziale

##### **Intervallo normale: 1-2 settimane**

##### **Adeguamento**

- 4 settimane	Non aumentare la dose, ripetere la dose dell'iniezione precedente
- 5 settimane	Tornare alla fase precedente dello schema di dosaggio
- 6 settimane	Tornare indietro di 2 fasi nello schema di dosaggio
> 6 settimane	Per questioni di sicurezza, ricominciare il trattamento dall'inizio

#### Terapia di Mantenimento

##### **Intervallo normale: 4-6 settimane**

##### **Adeguamento**

- 8 settimane	Tornare alla fase precedente dello schema di dosaggio
- 10 settimane	Tornare indietro di 2 fasi nello schema di dosaggio
> 10 settimane	Per questioni di sicurezza, ricominciare il trattamento dall'inizio

#### Adeguamento della dose in caso di reazione locale estesa o di reazione sistemica

Può accadere che la dose massima tollerata dal paziente sia inferiore alla dose massima possibile (0,5 ml dal flacone N. 2).

Se il paziente manifesta una reazione locale estesa (gonfiore > 5 cm) o reazioni sistemiche associate alla somministrazione di Tyrosin TU t.o.p., la dose raccomandata dell'iniezione successiva dovrà essere corretta:

Reazione	Adeguateamento
Reazione locale 5-10 cm di diametro (gonfiore)	Non aumentare la dose, ripetere la dose dell'iniezione precedente
Reazione locale > 10 cm di diametro (gonfiore)	Tornare alla fase precedente dello schema di dosaggio
Reazione sistemica da lieve a moderata	Tornare indietro di 2 fasi nello schema di dosaggio
Reazione sistemica grave, shock anafilattico	Il medico dovrà riconsiderare le indicazioni del trattamento e il rapporto rischi/benefici per il paziente

#### Durata del trattamento

Per ottenere un miglioramento completo e a lungo termine dei sintomi allergici, si raccomanda di proseguire il trattamento con Tyrosin TU t.o.p. per un periodo di tempo da 3 anni (minimo) a 5 anni consecutivi.

#### Modo di somministrazione

Tyrosin TU t.o.p. deve essere somministrato esclusivamente mediante **iniezione sottocutanea**.

#### Preparazione dell'iniezione

Lasciar riscaldare la sospensione a temperatura ambiente e agitare bene finché il precipitato non sarà uniformemente risospeso (vedere paragrafo 6.6).

**È necessario assicurarsi di avere immediatamente a disposizione un kit medico di emergenza adeguatamente accessoriato, che contenga adrenalina/epinefrina.**

#### Somministrazione dell'iniezione

Tyrosin TU t.o.p. deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea sulla superficie laterale/posteriore del terzo medio del braccio, somministrando il preparato alternativamente nelle due braccia: per es., 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> iniezione nel braccio destro, 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> nel sinistro. Evitare di praticare l'iniezione successiva nella stessa sede di inoculo della precedente. Ruotare con delicatezza la siringa e aspirare simultaneamente per assicurarsi di non aver provocato lesioni ai vasi sanguigni. Eseguire le iniezioni esercitando una pressione costante.

Se il paziente è un soggetto ansioso o potenzialmente instabile, si consiglia di farlo distendere prima di praticare l'iniezione.

**Evitare assolutamente l'iniezione intramuscolare e intravascolare. Avvertire il paziente che non dovrà sfregare la sede di inoculo.**

#### Precauzioni che devono essere prese dopo aver praticato l'iniezione

I pazienti devono restare **sotto monitoraggio per almeno 60 minuti** dopo ciascuna iniezione. In caso di insorgenza di sintomi o manifestazioni anche lievi di ipersensibilità, si raccomanda di prolungare tale periodo e di tenere il paziente sotto osservazione finché i suddetti sintomi non saranno completamente risolti. In caso di reazione avversa grave e prolungata può rendersi necessario il ricovero ospedaliero (vedere paragrafo 4.4).

Il paziente dovrà essere informato che nel caso in cui si manifestino segni di reazioni avverse durante il periodo di osservazione o nel periodo successivo, dovrà contattare immediatamente un medico o un operatore sanitario (vedere paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

Tyrosin TU t.o.p. non deve essere usato in alcuna delle seguenti condizioni:

- Infezioni o infiammazioni croniche o acute;
- Alterazioni secondarie degli organi implicati (enfisema, bronchiectasia, ecc.);
- Asma grave che necessiti dell'impiego quotidiano di medicinali;
- Malattie autoimmuni come patologie epatiche, renali, del sistema nervoso o tiroidee, oppure malattia reumatoide;
- Immunodeficienza (compresa quella provocata da trattamenti immunosoppressori);
- Angioedema ereditario;
- Insufficienza polmonare o cardiaca manifesta;
- Patologie maligne (come cancro) di attuale rilevanza clinica;
- Terapia con betabloccanti;
- Controindicazioni all'assunzione di adrenalina/epinefrina;
- Disturbi del metabolismo della tirosina, specialmente in presenza di tirosinemia e alcaptonuria;
- Gravidanza;
- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di Tyrosin TU t.o.p. non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

I vaccini desensibilizzanti iniettabili devono essere prescritti e somministrati esclusivamente sotto la supervisione di medici specializzati o comunque esperti nel campo dei vaccini antiallergici.

Tenere sempre immediatamente a disposizione adrenalina/epinefrina iniettabile (adrenalina/epinefrina a concentrazione 1:1000).

Prima di effettuare l'iniezione, verificare le condizioni generali di salute e le condizioni allergiche del paziente mediante un'anamnesi accurata. Indagare con particolare attenzione i seguenti fattori:

- Febbre o condizioni infiammatorie recenti o in corso;
- Infezioni intermittenti o in corso;
- Tollerabilità dell'iniezione precedente;
- Variazioni nell'uso di medicinali (in particolare, nelle terapie sintomatiche contro le allergie);
- Valutazione della funzione polmonare nei pazienti asmatici, per es., misurazione del flusso massimo e/o del FEV<sub>1</sub>.

Poiché esiste il rischio di gravi reazioni sistemiche, i pazienti devono restare **sotto monitoraggio per almeno 60 minuti** dopo ciascuna iniezione. In caso di insorgenza di sintomi o segni di ipersensibilità, si raccomanda di prolungare tale periodo di osservazione. In caso di reazione avversa grave e protratta può rendersi necessario il ricovero ospedaliero.

### **Shock anafilattico**

Come per tutte le immunoterapie specifiche, esiste il rischio di shock anafilattico.

Sintomi d'allarme:

Sensazione di formicolio, prurito e bruciore alla lingua (e sotto la lingua), alla gola e in particolare ai palmi delle mani e alle piante dei piedi. Tali sintomi possono essere immediatamente seguiti da shock associato a cianosi, ipotensione, tachicardia, broncospasmo e stato di incoscienza.

**Se il paziente manifesta segni di reazione sistemica intensa o shock anafilattico, adottare immediatamente le seguenti misure mediche, nell'ordine indicato (EAACI, Standard per l'immunoterapia allergene-specifica pratica, 2006):**

1. Adrenalina/epinefrina (1 mg/ml, 0,5-0,8 mg per via intramuscolare profonda o diluita 0,1 mg/ml, 0,3-0,5 mg per via endovenosa, lentamente con frazionamento delle dosi, può essere ripetuta dopo 10-20 minuti)
2. Soluzione salina e.v.
3. Collocare il paziente in posizione supina
4. Ossigeno 5-10 l/min
5. Controllare pressione ematica, frequenza del polso e saturazione dell'ossigeno
6. Antistaminico (clemastina (1 mg/ml, 1-2 ml (1-2 mg e.v.))
7. Metilprednisolone 80 mg e.v.
8. Ricovero ospedaliero necessario a causa del rischio di shock ritardato.

**Monitorare costantemente frequenza del polso e pressione ematica.**

In caso di somministrazione di adrenalina/epinefrina, teofillina, antistaminici o glucocorticoidi ai bambini, le dosi devono essere adattate in base all'età o al peso.

Consigliare a tutti i pazienti di contattare immediatamente il medico qualora dovesse manifestarsi un evento avverso.

Se il paziente manifesta un'infezione acuta, febbre o un attacco d'asma grave, l'iniezione successiva potrà essere praticata solo dopo che saranno trascorse da ventiquattro a quarantotto ore dal recupero delle normali condizioni di salute.

I pazienti ad alto rischio (per es., pazienti altamente ipersensibili) devono essere strettamente monitorati e sottoposti al trattamento in sedi che dispongano di adeguate apparecchiature di rianimazione.

Prima di prescrivere e somministrare Tyrosin TU t.o.p. nei pazienti anziani, è necessario tenere conto della maggiore prevalenza di controindicazioni come enfisema e bronchiectasia oppure di disturbi come riduzione della funzione cardiovascolare.

In caso di somministrazione di due diversi vaccini iposensibilizzanti ad uno stesso paziente, le somministrazioni dovranno essere eseguite ad un intervallo di sicurezza di 2 o 3 giorni l'una dall'altra (vedere paragrafo 4.5).

Se il trattamento con estratti di pollini è somministrato durante la stagione pollinica corrispondente, consultare le istruzioni al paragrafo 4.2.

Il contatto con altri allergeni (esogeni o iatrogeni) può abbassare la soglia di tolleranza. È necessario perciò avvertire il paziente di fare il possibile per evitare l'esposizione alla fonte di tali allergeni o ad allergeni che provochino una reazione crociata.

La terapia concomitante con antiallergici sintomatici (come antistaminici, corticosteroidi o inibitori della degranulazione dei mastociti) può mascherare la reale condizione reattiva del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Somministrare con cautela nei pazienti che assumono ACE-inibitori, poiché in questi casi la reazione anafilattica può essere più grave (vedere paragrafo 4.8).

Somministrare con cautela nei pazienti che assumono antidepressivi triciclici e inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), poiché in questi casi gli effetti dell'adrenalina/epinefrina possono essere potenziati.

Le vaccinazioni contro patogeni virali o batterici devono essere praticate almeno una settimana dopo la somministrazione dell'ultima dose di Tyrosin TU t.o.p., purché tutte le eventuali reazioni avverse (locali o sistemiche) siano completamente scomparse. La dose successiva deve essere somministrata 2 settimane dopo la data della vaccinazione, purché tutte le eventuali reazioni avverse al vaccino siano completamente scomparse (vedere paragrafo 4.5). Occorre ricordare che nel caso in cui il paziente debba sottoporsi a una vaccinazione durante il trattamento con Tyrosin TU t.o.p. gli intervalli raccomandati tra un'iniezione e l'altra potranno essere superati (vedere paragrafo 4.2).

#### Popolazione pediatrica di età inferiore ai 15 anni e pazienti altamente sensibili

In tali popolazioni, si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose più bassa (flacone N. 0: diluizione 1/8 del flacone N. 1).

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

È controindicato l'uso concomitante di (vedere paragrafo 4.3):

- Betabloccanti;
- Terapia immunosoppressiva.

Procedere con cautela in caso di uso concomitante di (vedere paragrafo 4.4):

- Antiallergici sintomatici (come antistaminici, corticosteroidi o inibitori della degranulazione dei mastociti), poiché possono mascherare la reale condizione reattiva del paziente;
- In caso di somministrazione di due diversi vaccini desensibilizzanti ad uno stesso paziente, le somministrazioni dovranno essere eseguite ad un intervallo di sicurezza di 2 o 3 giorni l'una dall'altra;
- Vaccinazioni contro patogeni virali o batterici durante la vaccinazione antiallergica;
- ACE-inibitori, IMAO e antidepressivi triciclici.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati che indichino che la terapia di iposensibilizzazione provochi effetti teratogeni. Tuttavia, poiché non è possibile prevedere in che misura il grado di sensibilizzazione e di reattività del sistema immunitario possa risultare alterato durante la gravidanza, l'immunoterapia specifica non deve essere somministrata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).



### Gravidanza

Non vi sono dati clinici riguardanti l'uso di Tyrosin TU t.o.p. in donne in gravidanza.

### Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti l'uso di Tyrosin TU t.o.p. in donne in allattamento.  
Non si prevedono effetti sul neonato in fase di allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi specifici sugli effetti del farmaco rispetto alla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tyrosin TU t.o.p. non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In caso di vertigini o senso di stanchezza, è consigliabile che il paziente eviti di guidare o usare macchinari finché tali sintomi non saranno scomparsi.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La tabella successiva illustra le reazioni avverse registrate in seguito a segnalazione spontanea. Le frequenze sono calcolate in base all'esposizione dei pazienti al Tyrosin TU t.o.p. durante il periodo post-marketing, rapportata alle reazioni avverse segnalate spontaneamente durante gli ultimi 5 anni in cui sono stati eseguiti rapporti di sicurezza.

Lo 0,8% dei pazienti trattati ha segnalato spontaneamente reazioni avverse, che consistevano principalmente in sintomi tipici provocati dalla ricorrenza/esacerbazione della condizione allergica caratteristica del paziente, altri sintomi allergici o reazioni nella sede di iniezione da lievi a moderate.

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono suddivise per organi e sistemi e raggruppate in base alla frequenza: non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $\geq 1/100.000$  a  $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine preferito secondo MedDRA</b>
Disturbi del sistema immunitario	Rara	Reazione anafilattica (non altrimenti specificata)
	Molto rara	Shock anafilattico, reazione anafilattoide
Disturbi psichiatrici	Rara	Ansia, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Rara	Vertigini, parestesia (orale), ipoestesia, cefalea
	Molto rara	Sincope, tremore, disgeusia
Patologie dell'occhio	Rara	Congiuntivite, edema palpebrale, gonfiore oculare, prurito oculare, iperemia oculare

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine preferito secondo MedDRA</b>
	Molto rara	Aumento della lacrimazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto rara	Prurito auricolare, gonfiore auricolare
Patologie cardiache	Rara	Tachicardia
	Molto rara	Palpitazioni
Patologie vascolari	Rara	Ipotensione, insufficienza cardiovascolare, vampate, pallore
	Molto rara	Collasso cardiocircolatorio, cianosi, aumento della pressione ematica, disturbi cardiovascolari
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea
	Rara	Broncospasmo, laringospasmo, asma, edema laringeo, gonfiore orofaringeo, occlusione della gola, stridore, respiro affannoso, congestione nasale, irritazione della gola, tosse, rinite, starnuti, disfonia
	Molto rara	Ostruzione bronchiale, distress respiratorio, sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Rara	Nausea
	Molto rara	Lingua gonfia, diarrea, disfagia, vomito, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria, prurito (generalizzato), eritema (generalizzato)
	Rara	Angioedema, gonfiore del viso, gonfiore delle labbra, rash cutaneo (generalizzato), iperidrosi
	Molto rara	Dermatite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto rara	Artralgia, dolore articolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Reazioni al sito di iniezione (gonfiore, orticaria, eritema, prurito, dolore, indurimento, noduli, decolorazione, irritazione, pustole, calore)
	Rara	Fastidio toracico, gonfiore/edema (periferico), sensazione di malessere, stanchezza, sensazione di calore, sensazione di corpo estraneo
	Molto rara	Edema mucosale, brividi, astenia, piresia

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

Sono state segnalate raramente reazioni anafilattiche gravi o shock anafilattico in seguito alla somministrazione di Tyrosin TU t.o.p.. Per quanto riguarda le misure da adottare nel caso in cui si verifichi questo tipo di reazione, consultare il paragrafo 4.4.

#### Effetti di classe

È noto che l'immunoterapia sottocutanea/terapia di iposensibilizzazione può provocare esacerbazione o ricorrenza dei segni e sintomi allergici caratteristici del paziente.

Una reazione grave che si prevede possa manifestarsi durante l'immunoterapia è lo Shock anafilattico/anafilassi. Anche se si tratta di un evento raro, è possibile che uno shock anafilattico

insorga da pochi secondi a pochi minuti dopo l'iniezione di qualsiasi agente immunoterapeutico antiallergico, spesso prima ancora che si manifesti una reazione locale. I sintomi di allarme tipici dello shock anafilattico sono: sensazione di formicolio, bruciore e prurito sopra e sotto la lingua, alla gola e in particolare ai palmi delle mani e alle piante dei piedi. Clinicamente lo shock anafilattico è caratterizzato da: ansia, irrequietezza, vertigini, ipotensione, tachicardia, edema laringeo accompagnato da dispnea, broncospasmo, shock associato a cianosi, nausea e vomito, stato di incoscienza e arresto cardiorespiratorio.

Reazioni gravi ritardate: sintomi di malattia da siero come febbre, dolore articolare, orticaria e ingrossamento dei linfonodi possono manifestarsi dopo diversi giorni. Si tratta in ogni caso di reazioni molto rare.

#### **4.9 Sovradosaggio**

La probabilità che insorgano reazioni avverse a livello sistemico aumenta se non si rispetta l'intervallo di tempo prescritto tra una dose e l'altra, se la dose non è corretta o se si esegue per errore l'iniezione per via intramuscolare o intravascolare.

Onde evitare gli effetti eventuali di un sovradosaggio, non eseguire trattamenti concomitanti con diversi vaccini Tyrosin TU t.o.p. nello stesso giorno o in giorni successivi. Se il paziente deve sottoporsi a due immunoterapie specifiche diverse, queste ultime devono essere somministrate a un intervallo di sicurezza di 2-3 giorni l'una dall'altra.

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi le reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8. È possibile che il rischio di gravi reazioni sistemiche aumenti in seguito a sovradosaggio. In caso di reazione sistemica grave, fare riferimento al paragrafo 4.4 per il trattamento della reazione.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC V01A A. Estratti allergenici.

Tyrosin TU t.o.p. è destinato al trattamento dei pazienti affetti da allergie specifiche IgE-mediate, che presentano sintomi come rinite, congiuntivite e asma bronchiale provocati da pollini, acari della polvere, muffe e pelo/forfora di animali. L'effetto farmacodinamico del medicinale si esercita sul sistema immunitario. Lo scopo è modulare la risposta immunitaria del paziente, riducendo l'ipersensibilità IgE-mediata e favorendo una maggiore tolleranza.

Il meccanismo di azione non è stato spiegato con precisione, ma esistono prove convincenti che le allergie corrispondano ad uno squilibrio a favore dei Th2 all'interno del sistema immunitario, che si manifesta con reazioni di ipersensibilità IgE-mediate. Si ritiene che l'immunoterapia specifica o desensibilizzazione sposti la risposta allergica caratterizzata dalla prevalenza dei Th2 verso una risposta caratterizzata da un equilibrio più fisiologico tra Th1 e Th2. La produzione di anticorpi IgG allergene-specifici (in particolare di anticorpi "bloccanti" IgG4), la soppressione di specifici anticorpi IgE e la diminuzione del mediatore rilasciato dai basofili (istamina) sono considerate importanti prove a conferma del ripristino dell'equilibrio Th1/Th2.

La L-tirosina è un aminoacido naturale, moderatamente solubile in ambiente neutro, utilizzato per le sue proprietà adsorbenti. La L-tirosina agisce come adiuvante depot a breve termine, prolungando la biodisponibilità degli allergeni e potenziando l'induzione degli anticorpi IgG.

Non sono disponibili dati relativi all'efficacia e alla sicurezza clinica.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non è possibile eseguire studi di farmacocinetica sui prodotti destinati all'immunoterapia specifica, poiché gli indicatori dei livelli plasmatici del prodotto non sono abbastanza elevati da consentirne la misurazione.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono disponibili dati preclinici di sicurezza.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-tirosina  
Fenolo  
Cloruro di Sodio  
Glicerolo (in alcune combinazioni di allergeni)  
Disodio Fosfato Dodecaidrato  
Sodio Diidrogeno Fosfato Diidrato  
Acqua per iniezioni

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

Il periodo di validità è di 12 mesi, se il prodotto è conservato a una temperatura di 2 °C - 8 °C. Per 30 giorni del suddetto periodo il medicinale può essere conservato a temperatura inferiore ai 25 °C (per le condizioni di conservazione raccomandate, vedere paragrafo 6.4).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). **Non congelare.**

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

I flaconi sono di vetro neutro trasparente (Tipo I, Ph. Eur.), sigillati con tappo di alobutile e capsula di alluminio.

#### Terapia Iniziale

1 Flacone N. 0*	Nero	Contiene 2,0 ml di sospensione
1 Flacone N. 1	Verde	Contiene 2,0 ml di sospensione
1 Flacone N. 2	Rosso	Contiene 2,5 ml di sospensione

\*Per pazienti altamente sensibili e/o pazienti di età inferiore ai 15 anni.

#### Terapia di Mantenimento

1 Flacone N. 2	Rosso	Contiene 2,5 ml di sospensione
----------------	-------	--------------------------------

Ogni ciclo terapeutico è fornito in astuccio singolo di cartone.

## **6.6 Precauzioni particolari per la manipolazione e per lo smaltimento**

Prima di somministrare la sospensione, lasciarla riscaldare a temperatura ambiente e agitarla bene finché il precipitato non sarà uniformemente risospeso.

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

## **7. PRODUTTORE**

Allergy Therapeutics (UK) Ltd  
Dominion Way  
Worthing  
West Sussex  
BN14 8SA  
UK (Regno Unito)  
Tel.: +44(0) 1903 844720

### Rappresentante locale

Allergy Therapeutics Italia srl  
Via IV Novembre, 76  
20019 Settimo Milanese (MI)  
Italia  
Tel.+ (39) 800 90 55 11  
Fax. + (39) 800 90 55 10  
(Numero verde per chi chiama dall'Italia)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Questo prodotto non ha l'autorizzazione per la commercializzazione al pubblico e viene fornito ai pazienti su base nominativa.

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Non applicabile

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Novembre 2009