

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**15.03.2021 № 399**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/18581/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Лайс береза**

**Склад:**

*діючі речовини:* хімічно модифікований алергенний екстракт пилок берези та вільхи: береза повисла 50 %, вільха сіра 50 %, (*Betula pendula* 50 %, *Alnus incana* 50 % );

1 таблетка сублінгвальна містить 300 АО або 1000 АО;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат.

АО – алергенна одиниця дозування специфічного засобу для імунотерапії.

**Лікарська форма.** Таблетки сублінгвальні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі, круглі таблетки із розподільчою рискою з одного боку та вигравійованою цифрою з іншого: 300 АО – з цифрою «3», 1000 АО – з цифрою «4».

**Фармакотерапевтична група.**

Алергени. Екстракти алергенів. Код АТХ V01A A.

**Фармакологічні властивості.**

Лайс береза є засобом для специфічної імунотерапії, яка ґрунтується на застосуванні хімічно модифікованих екстрактів алергенів. Хімічна модифікація полягає в реакції карбаміляції в лужних умовах. Така процедура забезпечує:

– модифікацію епітопів, де відбувається зв'язування з IgE алергенних компонентів екстракту, про що свідчить істотне зниження здатності спричинити алергію (алергенності), визначене методом EAST (ензим-алергосорбентний тест)-інгібування, завдяки чому покращується профіль безпеки;

– збереження імуногенних властивостей отриманого продукту (тобто здатність спричинити корисну імунну відповідь). Окрім цього, ця процедура істотно не змінює молекулярний розмір алергенних компонентів отриманого екстракту, який є прийнятним для розсмоктування.

**Фармакодинаміка.**

Специфічна сублінгвальна імунотерапія є методом лікування, який полягає у багаторазовому сублінгвальному застосуванні специфічних алергенів з метою модифікації імунологічної відповіді на алергени у пацієнтів, які страждають на захворювання, домінантним компонентом яких є патологічна алергічна реакція. Повний та точний механізм дії, яким зумовлений клінічний ефект специфічної імунотерапії повністю не відомий та не описаний. Припускають, що він пов'язаний із істотним впливом на опосередковані IgE запальні реакції, асоційовані із природним впливом алергенів. Також було продемонстровано, що специфічна сублінгвальна імунотерапія забезпечує істотне зменшення опосередкованого IgE запалення, про що свідчить зменшення алергенного запального інфільтрату (нейтрофілів та еозинофілів) та молекул адгезії (ICAM-1) в носовій порожнині або кон'юнктиві. Функціональна блокада різних етапів опосередкованої IgE реакції попереджує подальший запуск, механізми посилення та самозбереження алергічного запалення.

Вищенаведена інформація дає змогу припустити, що специфічна сублінгвальна імунотерапія здатна забезпечити істотне зниження алергічного запалення, а також відіграє суттєву роль у захисті органів від ураження.

Було продемонстровано, що специфічна сублінгвальна імунотерапія із застосуванням лікарського засобу Лайс береза забезпечує суттєве зниження алергеноспецифічної проліферації клітин в організмі людини і водночас підсилює алергеноспецифічний вроджений імунітет. Зокрема, Лайс береза забезпечує переключення з імунної відповіді типу Th2 (типова для алергічного запалення) на імунну відповідь типу Th1, а також активує Т-регуляторні клітини, кульмінацією чого є збільшення виділення IL-10 цитокінів. У сукупності ці ефекти свідчать про те, що механізм дії препарату Лайс береза пов'язаний із індукцією імунологічної переносимості алергенів, відповідальних за алергенну сенсibiliзацію.

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні властивості лікарського засобу Лайс береза не досліджували через характеристики активної речовини (екстракт, природний або алергоїд, який складається із суміші різних компонентів). З іншого боку, деякі з компонентів визнано головними алергенами. Їх можна очистити та використовувати в фармакокінетичних дослідженнях, що в будь-якому випадку може надати корисну інформацію. З цією метою добровольці в експериментальних умовах приймали під язик алергени або їхні хімічні модифікації (алергоїди), мічені радіонуклідами. В цих дослідженнях було продемонстровано, що і природний, і модифікований екстракти алергенів характеризуються довготривалим періодом напіввиведення – понад 20 годин – зі слизових оболонок ротової порожнини та щічних лімфатичних тканин, абсорбція з плазми крові починається через 30 хвилин після прийому та досягає рівня плато через 2 години. Лише у разі алергоїду можна продемонструвати цілі молекули в сироватці крові; тоді як у разі природного алергену в сироватці крові виявляють лише малі фрагменти молекул, що підтверджує різницю фармакокінетичного профілю.

Саме такі дані щодо біологічного розподілу було отримано при використанні алергоїду головного алергену пилових кліщів (Der p2) та алергоїду головного алергену пилку настінниці (Parietaria) (Par j1). Оскільки різниці профілю біологічного розподілу різних алергенів, які надходять через слизові оболонки рота, не очікується, ймовірно, що аналогічна картина може спостерігатися при застосуванні алергоїдів головних алергенів (Bet v1) пилку берези та вільхи.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Лікування спричинених пилком берези та вільхи риніту, кон'юнктивіту та алергічної бронхіальної астми у пацієнтів із клінічно значущими симптомами.

Діагноз встановлюється за позитивною реакцією на шкірну пробу та/або за результатами тесту на специфічні IgE до пилку берези та вільхи.

##### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу.
- Наявність злоякісного новоутворення.
- Тяжке автоімунне захворювання, імунний дефект, імунодефіцит або пригнічення імунної системи.
- Хронічне запальне захворювання.
- Гостре запалення в ротовій порожнині з тяжкими симптомами.
- Патологія органів «мішеней» (наприклад, серцево-судинна недостатність, емфізема, бронхоектаз).
- Тяжка бронхіальна астма.
- Бронхіальна обструкція, зокрема із ОФВ1 < 70 % від прогнозованого значення після належного медикаментозного лікування.
- Часткова або неконтрольована бронхіальна астма (відповідно до поточної редакції настанови GINA (Глобальна ініціатива щодо боротьби з бронхіальною астмою)).
- Патології, при яких застосування адреналіну протипоказане.

##### ***Особливі заходи безпеки.***

Невикористаний лікарський засіб або його залишки слід утилізувати з дотриманням вимог національного нормативного законодавства.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили. Взаємодії з іншими лікарськими засобами невідомі.

Одночасна терапія із застосуванням протиалергічних засобів, призначених для усунення симптомів (наприклад кортикостероїдів, антигістамінних засобів, інгібіторів дегрануляції опасистих клітин), можуть підвищувати переносимість пацієнтом алергеноспецифічної імунотерапії. Це слід брати до уваги при тимчасовій відміні таких засобів. Хоча специфічні дослідження не проводилися, взаємодія із харчовими продуктами не може бути виключена.

Наразі про взаємодію лікарського засобу Лайс береза з імуносупресивними засобами невідомо; тому як захід перестороги специфічна імунотерапія не рекомендована.

Відсутні дані щодо можливих ризиків одночасного проведення імунотерапії проти інших алергенів під час застосування лікарського засобу Лайс береза.

### ***Особливості застосування.***

Про будь-які місцеві (наприклад свербіж у роті або свербіж губ) та/або системні (наприклад генералізований свербіж, кропив'янка, шкірні висипи, нудота, кашель, ринорея або закладеність носа, відчуття загального дискомфорту та збудження/тривожність) небажані явища, що виникають під час проведення специфічної імунотерапії, слід негайно повідомити лікаря. Лікар повинен відкоригувати терапевтичний режим та призначити належне лікування залежно від тяжкості алергічної реакції (наприклад, антигістамінні засоби, кортикостероїди, стабілізатори опасистих клітин,  $\beta_2$ -агоністи).

У разі тяжких системних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк, утруднене дихання або ковтання, розвиток або загострення астми, зміна голосу, артеріальна гіпотензія, слід негайно проконсультуватися з лікарем, який повинен вирішити, якою повинна бути тривалість перерви терапії (якщо вона потрібна). При серйозних анафілактичних реакціях застосовують адреналін. Ефект адреналіну може бути посиленним у пацієнтів, які отримують трициклічні антидепресанти та/або інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), можливий летальний наслідок. Це слід брати до уваги перед початком специфічної імунотерапії. У пацієнтів, які приймають  $\beta$ -блокатори, може бути відсутня відповідь на епінефрин, який застосовують при серйозних системних реакціях. У разі одночасного застосування  $\beta$ -блокаторів слід проконсультуватися з лікарем щодо доцільності заміни лікарського засобу.

До початку специфічної імунотерапії симптоми алергії слід надійно стабілізувати належною медикаментозною терапією.

Пацієнтам, які страждають на бронхіальну астму, лікарський засіб Лайс береза слід застосовувати як додаток до медикаментозної терапії, а не як заміну попереднього лікування. Рекомендовано не відміняти раптово лікарські засоби, призначені для контролю астми, після початку прийому лікарського засобу Лайс береза. Зменшення дози лікарських засобів, які приймають для контролю астми, слід здійснювати поступово під наглядом лікаря та із дотриманням протоколу лікування бронхіальної астми.

У разі наявності грипозного стану із гарячкою або інфекцій дихальних шляхів лікування слід тимчасово призупинити, аж поки інфекція не мине. Рекомендовано проконсультуватися з лікарем щодо коригування дози.

Клінічний досвід проведення противірусної або протибактеріальної вакцинації під час терапії із застосуванням лікарського засобу Лайс береза відсутній. Якщо пацієнтові необхідна вакцинація, щеплення слід проводити через тиждень після призупинення застосування лікарського засобу Лайс береза, імунотерапію можна відновити через 2 тижні після щеплення.

Слід уникати вживання алкоголю та фізичних навантажень протягом кількох годин після прийому лікарського засобу.

### ***Запалення ротової порожнини***

При наявності у пацієнта тяжкого запалення в ротовій порожнині (наприклад, плоский лишай ротової порожнини, виразки ротової порожнини або кандидозний стоматит), ран у ротовій порожнині або після хірургічної операції на ротовій порожнині, включно із

видаленням/втратою зуба, початок терапії із застосуванням препарату Лайс береза слід відкласти, а якщо терапію вже розпочато, її слід тимчасово перервати до загоєння ушкодження ротової порожнини.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не рекомендується застосування препарату.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Дані щодо застосування засобів для специфічної імунотерапії жінкам у період вагітності обмежені, оскільки досліджень токсичного впливу на репродуктивні функції та розвиток плода не проводили.

З урахуванням малої кількості наявних даних з безпеки, розпочинати специфічну імунотерапію у період вагітності протипоказано через потенційних ризик для вагітної та/або плода, пов'язаний із можливістю розвитку системних реакцій та необхідністю застосування лікарських засобів для їх усунення. Якщо вагітність настала на етапі індукційної фази, слід розглянути доцільність відміни подальшого проведення імунотерапії.

*Годування груддю*

Дані щодо застосування лікарського засобу Лайс береза у період годування груддю відсутні. Впливу на дитину, яку годують груддю, не очікується.

*Фертильність*

Клінічні дані щодо впливу препарату Лайс береза на фертильність відсутні.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Як і при застосуванні інших лікарських засобів для лікування специфічної імунотерапії, можливе виникнення відчуття втоми. Лайс береза може виявляти незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами через зниження уваги пацієнта.

### **Спосіб застосування та дози.**

Застосовують дорослим, підліткам та дітям віком від 5 років.

Діагноз встановлюють за позитивною реакцією на шкірну пробу та/або за результатами тесту на специфічні IgE до пилку берези та вільхи.

Режим дозування при проведенні специфічної імунотерапії завжди слід обирати індивідуально. Лікар обирає дозу та частоту прийому із урахуванням перебігу захворювання. Описаний режим дозування є лише прикладом.

*Дозування*

Терапію повинен проводити лікар із відповідним досвідом лікування алергічних захворювань. Приймати препарат можна самостійно, якщо лікар не рекомендував інше. З метою навчання пацієнта належному прийому лікарського засобу та забезпечення обміну інформацією між лікарем та пацієнтом щодо можливих побічних явищ та заходів, необхідних у зв'язку з такими явищами, або у разі проблем з безпеки лікар може призначити прийом першої дози під лікарським наглядом.

Лікування можна починати принаймні за 3 місяці до очікуваного початку сезону пилку берези та вільхи, та продовжувати протягом 2 місяців у сезон пилку.

Протоколами алергеноспецифічної імунотерапії рекомендовано проводити лікування щорічно протягом 3–5 років.

**ПОЧАТОК ТЕРАПІЇ**

Лікування починають з прийому таблеток по 300 АО за схемою, наведеною нижче.

Схема дозування

День 1	1 таблетка по 300 АО
День 2	2 таблетки по 300 АО
День 3	3 таблетки по 300 АО
День 4	4 таблетки по 300 АО

### **ПІДТРИМУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ**

Після початкової фази сезонне лікування продовжують, приймаючи по 1 таблетці по 1000 АО на добу 1–5 разів на тиждень (наприклад з понеділка по п'ятницю).

Схема дозування може бути скоригована лікарем залежно від клінічних та терапевтичних показників пацієнта.

Таблетку слід покласти до рота та тримати під язиком протягом кількох хвилин, аж до повного розсмоктування, після чого можна ковтнути.

Таблетки не слід приймати під час їди.

У разі перерви лікування тривалістю понад 2 тижні пацієнтові слід звернутися до лікаря за рекомендаціями щодо належного коригування режиму дозування. Терапію слід розпочинати з останньої переносимої дози.

### **Діти.**

Застосування лікарського засобу Лайс береза дітям віком до 5 років не рекомендоване, оскільки дані щодо безпеки та ефективності для цієї вікової групи пацієнтів відсутні.

### **Передозування.**

У клінічних дослідженнях брали участь дорослі з алергією на пилок берези та вільхи. Вони отримували лікарський засіб у дозі до 2000 АО.

Побічних ефектів, пов'язаних з передозуванням, не було виявлено. Однак застосування дози, що перевищує рекомендовану, може спричинити місцеві або системні алергічні реакції. Якщо виникали тяжкі системні реакції, ангіоневротичний набряк, труднощі при ковтанні, утруднене дихання, гострий напад бронхіальної астми, зміна голосу, артеріальна гіпотензія або відчуття клубка у горлі, необхідно негайно припинити прийом лікарського засобу та звернутися до лікаря.

Терапія симптоматична.

### **Побічні реакції.**

Інформація про побічні реакції, наведена у таблиці нижче, ґрунтується на даних контрольованих клінічних досліджень, у яких брали участь дорослі пацієнти зі спричиненим пилом берези та вільхи ринокон'юнктивітом. Інформація щодо частоти виникнення небажаних реакцій на лікарський засіб ґрунтується на даних щодо 247 пацієнтів, які отримували активну терапію.

Небажані реакції оцінювали за частотою згідно із рекомендованою MedDRA (медичний словник для регуляторної діяльності): дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідкі ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкі ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Таблиця

Системи органів	Часті	Нечасті
<i>Інфекції та інвазії</i>	Риніт Інфекції респіраторного тракту	Трахеобронхіт Тонзиліт Фарингіт Бронхіт Синусит Гастроентерит Кон'юнктивіт
<i>З боку системи крові</i>		Лейкопенія Лейкоцитоз
<i>З боку імунної системи</i>		Реакція підвищеної чутливості
<i>З боку психіки</i>		Апатія
<i>З боку нервової системи</i>	Головний біль	Відчуття мурашок по тілу

	Мігрень	Дисгевзія Парестезія
<i>З боку органів зору</i>	Свербіж очей	Збільшення сльозовиділення Подразнення очей Гіперемія кон'юнктиви
<i>З боку серця</i>		Миготлива аритмія
<i>З боку дихальної системи</i>	Біль у ротовій порожнині та глотці	Кашель Подразнення горла Чхання Збільшення в'язкості секрету верхніх дихальних шляхів Дискомфортні відчуття в носовій порожнині Дисфонія Ринорея Набряк носової порожнини Гіпертрофія мигдалеподібних залоз Сухість носової порожнини Свербіж в носовій порожнині Носова кровотеча Закладеність носа
<i>З боку травного тракту</i>	Діарея Нудота Свербіж у ротовій порожнині	Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба Блювання Абдомінальний дискомфорт Набряк губ Гіпоестезія ротової порожнини Парестезія ротової порожнини Дискомфортні відчуття в ротовій порожнині Сухість у роті Дискомфортне відчуття язика
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Свербіж	
<i>Загальні порушення</i>	Втомлюваність	Дискомфортні відчуття у грудях Місцеві набряки
<i>Лабораторні показники</i>	Збільшення вмісту С-реактивного білка	Сторонні звуки при диханні

Частоту небажаних реакцій протягом післяреєстраційного періоду не можна визначити, оскільки інформацію отримано зі спонтанних повідомлень. Отже, частота цих небажаних явищ класифікована як невідома.

*Інфекції та інвазії:* назофарингіт, кон'юнктивіт.

*З боку дихальної системи:* астма, дисфонія, чхання.

*З боку травного тракту:* порушення з боку травного тракту, абдомінальний біль, нудота, набряк у ротовій порожнині.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* кропив'янка, свербіж, шкірні висипання, медикаментозний дерматит, кругова алопеція.

*З боку кістково-м'язової системи:* кістковий біль.

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність.

Опис окремих небажаних реакцій

У разі виникнення істотної небажаної реакції під час терапії пацієнтові слід негайно повідомити про це лікаря. Залежно від тяжкості клінічної картини слід розглянути доцільність перерви терапії, коригування дози, а також, якщо необхідно, призначення протиалергічного засобу.

У разі раптового загострення симптомів астми або тяжких системних реакцій, ангіоневротичного набряку, труднощів при ковтанні, утрудненого дихання, зміни голосу, артеріальної гіпотензії або відчуття клубка в горлі слід негайно звернутися до лікаря.

#### Діти та підлітки

Застосування лікарського засобу Лайс Береза дітям віком до 5 років не рекомендоване, оскільки дані для цієї групи пацієнтів відсутні.

#### Повідомлення про підозрювані небажані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомити про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою національної системи передачі інформації.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Таблетки сублінгвальні № 40: 10 таблеток по 300 АО (1 блістерна упаковка) та 30 таблеток по 1000 АО (3 блістерні упаковки) в картонній коробці;

таблетки сублінгвальні № 70: 10 таблеток по 300 АО (1 блістерна упаковка) та 60 таблеток по 1000 АО (6 блістерних упаковок) в картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом

#### **Виробник.**

ЛОФАРМА С.П.А

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

БУЛЬВАР КАССАЛА, 40 - 20143 МІЛАН (МІ), Італія.

#### **Дата останнього перегляду.**

16.12.2021 № 2797