ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМІЗОН®

(AMIZON®)

Склад:

діюча речовина: амізон® (енісаміум йодид);

1 таблетка містить амізону® (енісаміуму йодиду) 125 мг (0,125 г) або 250 мг (0,25 г);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат;

оболонка: OPADRY II Clear 85F19250 (поліетиленгліколь, полісорбат 80, спирт полівініловий, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, двоопуклі, жовтого або жовто-зеленого кольору, вкриті оболонкою. На поверхні таблеток-ядер допускається наявність незначних вкраплень.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії.

Код АТХ J05A X17.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Противірусна дія енісаміуму пов’язана з прямим пригніченням РНК-залежної РНК-полімерази вірусу грипу та SARS-CoV-2.

Фармакодинаміка

Енісаміум чинить противірусну дію проти різних штамів вірусу грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9), вірусу грипу В, респіраторно-синцитіального вірусу, а також штамів альфа-коронавірусу NL-63 та бета-коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro*.

Енісаміум йодид продемонстрував ефективність відносно штамів вірусу грипу типу А та В у дослідженнях *in vitro* з використанням диференційованих нормальних людських бронхоепітеліальних клітин людини (NHBE), клітин гепатоцелюлярної карциноми людини (HepG2), клітин рабдоміосаркоми людини (RD), клітин колоректальної аденокарциноми людини (Caco-2). У тхорів як репрезентативній тваринній моделі для дослідження грипу: енісаміум йодид скорочував час виділення вірусу грипу через носові змиви тхорів, порівняно з контрольною групою плацебо.

Клінічна ефективність

В дослідженні у пацієнтів з гострими респіраторними вірусними інфекціями, у тому числі з грипом, лікування таблетками енісаміуму йодиду в добовій дозі 1500 мг (2 таблетки по 250 мг 3 рази на день) забезпечувало позитивну динаміку захворювання, що проявлялось більш вираженим зменшенням симптомів вірусної інфекції порівняно з плацебо (табл. 1).

Раннє і статистично значуще зниження вірусних антигенів в назальних мазках було виявлено у пацієнтів, які отримували Амізон®, порівняно з плацебо (табл. 2).

Лікування енісаміумом призвело до підвищення рівня сироваткового інтерферону порівняно із групою плацебо.

Таблиця 1

Полегшення симптомів вірусної інфекції після лікування Амізоном® (кількість пацієнтів / %)

Доба	Кашель		Риніт		Слабкість		Головний біль	
	Амізон®	Плацебо	Амізон®	Плацебо	Амізон®	Плацебо	Амізон®	Плацебо
0	59	40	56	37	59	40	56	34
	98,3 %	100 %	93,3 %	92,5 %	98,3 %	100 %	93,3 %	85 %
3	58	40	50	35	42	39	31	25
	96,7 %	100 %	83,3 %	87,5 %	70 % **	97,5 %	51,7 %	62,5 %
7	39	38	13	29	17	22	6	13
	65 %	95 %	21,7 %	72,5 %	28,3 %	55 %	10 % *	32,5 %
14	4	22	0	2	1	7	0	3
	6,7 %	55 %		5 %	1,7 %	17,5 %		7,5 %

Таблиця 2

Динаміка визначення вірусного антигену (кількість пацієнтів / %)

Доба	Вірусні антигени		Антигени вірусу грипу	
	Амізон®	Плацебо	Амізон®	Плацебо
0	60 (100%)	40 (100%)	33 (66%)	22 (55%)
3	17 (28,3%)	29 (72,5%)	8 (13%)	16 (40%)
7	1 (1,7%)	6 (15%)	1 (1,7%)	1 (2,5%)

Результати клінічного дослідження третьої фази показали, що енісаміум йодид добре

переноситься та є клінічно ефективним, що було продемонстровано у вигляді:

- скорочення тривалості періоду підвищеної температури на 1,1 дня;

- скорочення тривалості катаральних та конституціональних симптомів;

- зменшення застосування відхаркувальних і судинозвужувальних засобів;

- зменшення кількості днів непрацездатності;

- зменшення періоду виділення вірусів та суттєве зменшення кількості пацієнтів, у яких виявлялись вірусні антигени, порівняно з групою хворих, які отримували плацебо.

Більша ефективність енісаміуму спостерігалась, коли лікування розпочиналось раніше.

У багатоцентрове, подвійно сліпе, рандомізоване, плацебоконтрольоване дослідження ефективності та безпеки енісаміуму йодиду було включено 592 пацієнти з COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які в комбінації з базовою терапією отримували або енісаміуму йодид, або плацебо. Первинною кінцевою точкою ефективності дослідження був час до настання покращення стану пацієнта, що вимірювалось збільшенням вихідної оцінки стану пацієнта за модифікованою шкалою ВООЗ (див. таблицю 3) на 2 бали.

Пацієнти, включені до групи плацебо, отримували перорально по 1 капсулі плацебо кожні 6 годин, 4 рази на добу. Пацієнти, що приймали енісаміуму йодид, отримували по 500 мг енісаміуму йодиду кожні 6 годин, 4 рази на добу. Лікування тривало повних 7 днів (168 годин).

Таблиця 3

Модифікована шкала тяжкості стану пацієнтів ВООЗ

Бал	Стан хворого
1	Смерть
2	Госпіталізований, потребує штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації
3	Госпіталізований, потребує неінвазивної вентиляції або високопоточної оксигенотерапії
4	Госпіталізований, потребує додаткової терапії киснем
5	Госпіталізований, не потребує додаткової терапії киснем, але потребує постійної медичної допомоги (пов’язаної з COVID-19 або іншої)
6	Госпіталізований, не потребує додаткової терапії киснем та більше не потребує постійної медичної допомоги
7	Не госпіталізований, але існує обмеження діяльності та/або потребує підтримувальної терапії киснем удома
8	Не госпіталізований, обмежень у діяльності немає

Результати дослідження продемонстрували, що терапія з використанням енісаміуму йодиду достовірно (p = 0,00945) пришвидшує настання покращення стану хворого на COVID-19 на 2 бали за вищенаведеною модифікованою шкалою ВООЗ порівняно з групою пацієнтів, які

отримували плацебо. Переважаючу ефективність комбінованої терапії з застосуванням енісаміуму йодиду при лікуванні пацієнтів з COVID-19 підтверджують також результати щодо вторинних кінцевих точок ефективності, а саме:

- на 15-й день дослідження в групі плацебо було виписано 85,7 % пацієнтів, а у групі енісаміуму йодиду – 94,4 % пацієнтів. Різниця часток становила 8,6 %, і ці відмінності були статистично значущими (p 0,018), що свідчить на користь переважаючої ефективності енісаміуму йодиду у порівнянні з плацебо;

- спостерігалося більш швидке достовірне зменшення вираженості кашлю в групі застосування енісаміуму йодиду порівняно з групою плацебо на 3-й, 4-й і 5-й дні лікування (p 0,009; 0,018 і 0,007 відповідно);

- застосування енісаміуму йодиду в комплексній терапії COVID-19 дозволяє достовірно (p = 0,016) запобігти погіршенню стану хворого і збільшенню дихальної недостатності в процесі лікування. Так частка пацієнтів, у яких відбулося погіршення стану на 1 бал за модифікованою шкалою ВООЗ, склала в групі плацебо 8,4 %, а в групі застосування енісаміуму йодиду – 2,1 %, відмінності між групами були достовірними (p = 0,016). Аналіз часу до настання моменту погіршення стану пацієнта на 1 бал методом Каплана – Меєра та із застосуванням логрангового критерію для порівняння груп засвідчив більшу ефективність енісаміуму йодиду порівняно з плацебо (p = 0,009) у запобіганні погіршенню стану пацієнта, розвитку більш тяжкої дихальної недостатності та розвитку ускладнень;

- у групі хворих, які приймали у складі комплексної терапії енісаміуму йодид, не було жодного летального випадку і усі пацієнти видужали впродовж 21 дня, в той час як у групі плацебо сталося три (3) летальні випадки і один пацієнт не досяг первинної кінцевої точки за період перебування у дослідженні, що є вагомим аргументом на користь застосування енісаміуму йодиду у комплексній терапії COVID-19.

Фармакокінетика

Абсорбція

Енісаміум йодид швидко всмоктується: пік концентрації в плазмі досягався через 1,6–2,4 години після однократного прийому. Абсолютна біодоступність у людини не вивчалась, тоді як відносна біодоступність становила менше 5 %. Рівноважний стан у разі перорального прийому 500 мг тричі на добу і 1000 мг двічі на добу досягався через 3 дні. Кумуляція препарату не була виявлена.

Дослідження на собаках показало, що при пероральному введенні енісаміуму йодиду 35 % застосованої дози всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Абсорбція у гризунів становила менше 5 %.

Їжа помітно знижувала біодоступність енісаміуму йодиду. Середні значення C_{max} і AUC_{inf} при застосуванні 1500 мг після прийому їжі були знижені відповідно на 46,8 % і 26,6 % порівняно з такими показниками при застосуванні 1500 мг натще. Середній показник t_{max} збільшувався після прийому їжі: при прийомі натще – 0,75 години, після прийому їжі – 2,75 години.

Розподіл

Ступінь зв’язування енісаміуму йодиду з білками сироватки у людини низький.

Біотрансформація

Вихідна сполука (енісаміум йодид) у людини частково підлягає конверсії шляхом гідроксилювання, а також зв’язування з глюкуроновою кислотою (менше ніж 5 %). CYP 2D6, ймовірно, відіграє несуттєву роль в метаболізмі енісаміуму йодиду. Інші вивчені ферменти цитохрому Р450 не мають суттєвого впливу на процеси метаболічного перетворення вихідної сполуки.

Елімінація

Енісаміум йодид переважно виділяється в незміненому вигляді з сечею. Після перорального введення радіоактивно міченого енісаміуму йодиду собакам екскреція з фекаліями становила 32–35 %. Медіана періоду напіввиведення одноразових доз енісаміуму йодиду лежить в діапазоні від 2,69 до 3,35 години і від 6,00 до 7,34 години після багатократного введення протягом 10 днів.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетичні дослідження за участю пацієнтів літнього віку не проводились.

Пацієнти з ураженням печінки та нирок

Фармакокінетика енісаміуму йодиду в спеціальних популяціях не вивчалась. Однак на основі результатів фармакокінетичних досліджень, зважаючи на наявність ренального і ентерального шляхів виведення, а також на низький рівень метаболізму енісаміуму йодиду, у суб’єктів з органічним ураженням печінки і нирок не слід очікувати істотного накопичення енісаміуму в плазмі при короткочасному застосуванні (до 7 днів) цього лікарського засобу. Таким чином, погіршення профілю безпеки у пацієнтів із зазначеними вище органічними захворюваннями малоймовірне.

Клінічні характеристики.

Показання.

Амізон® показаний для:

- лікування і профілактики грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей та дорослих;

- лікування дорослих пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості в комбінації з базовою терапією.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до препаратів, які містять йодид, молекулярний йод або ковалентно зв’язаний йод, а також до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Енісаміум йодид може знизити поглинання радіоактивних ізотопів йоду щитовидною залозою на період до 6 тижнів.

Слід уникати одночасного застосування йодовмісних лікарських засобів, а також контрастних речовин і лікарських препаратів, що містять ковалентно зв'язаний йод; обробки ран великої площі з використанням йодовмісних антисептиків (наприклад, молекулярний йод) через можливе збільшення ризику порушення функції щитовидної залози.

Особливості застосування.

Прийом енісаміуму йодиду призводить до збільшення рівня йодиду в плазмі. Вторинне підвищення рівня циркулюючого йодиду запускає механізм саморегуляції функції щитовидної залози, при якому пригнічується захоплення неорганічного йодиду тиреоцитами, що сприяє запобіганню надлишкового утворення тиреоїдних гормонів; при цьому транзиторно підвищується рівень тиреотропного гормону (феномен Вольфа–Чайкова). Цей ефект триває кілька днів; після припинення курсу лікування функція щитовидної залози нормалізується. В окремих випадках спостерігалося транзиторне підвищення тиреотропного гормону протягом декількох тижнів.

Відсутня інформація щодо впливу енісаміуму йодиду на пацієнтів з порушенням функції щитовидної залози і пацієнтів, у яких раніше розвинувся гіпотиреоз. Проте доцільно контролювати функцію щитовидної залози під час лікування енісаміумом йодидом.

Інші йодовмісні препарати не рекомендується використовувати під час лікування і протягом 7 днів після закінчення лікування енісаміумом йодидом.

Допоміжні речовини

Вміст лактози в таблетці Амізон® 0,125 г: 5,225 мг/табл або 0,0153 ммоль/табл або 3,37 % від загальної маси таблетки.

Вміст лактози в таблетці Амізон® 0,250 г: 10,45 мг/табл або 0,0306 ммоль/табл або 3,37 % від загальної маси таблетки.

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати Амізон®. Таким пацієнтам можна призначати капсули, які не містять лактозу.

Вміст натрію в таблетці Амізон® 0,125 г: 0,285 мг/табл або 0,0124 ммоль/табл або 0,18 % від загальної маси таблетки.

Вміст натрію в таблетці Амізон® 0,250 г: 0,570 мг/табл або 0,0248 ммоль/табл або 0,18 % від загальної маси таблетки.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Протипоказано застосовувати препарат у період вагітності, оскільки клінічні дослідження енісаміуму йодиду за участю вагітних жінок не проводились. Дослідження на тваринах не виявили прямого або опосередкованого впливу на репродуктивну функцію/фертильність.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється енісаміум йодид або його метаболіти з грудним молоком у людини. Неможливо виключити ризик потрапляння енісаміуму йодиду до організму новонародженого/немовля.

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

Прийом препарату Амізон® не впливає на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки енісаміуму йодиду ковтають не розжовуючи за 2 години до прийому їжі.

Максимальна разова доза – 1000 мг (1 г), максимальна добова доза – 2000 мг (2 г).

Лікування грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій. Дорослим енісаміум йодид призначають у дозі 500 мг (0,5 г) 3 рази або 1000 мг (1 г) 2 рази на добу.

Дітям віком від 12 років енісаміум йодид призначають у дозі 500 мг (0,5 г) 3 рази на добу.

Дітям віком від 6 до 12 років призначають по 125 мг (0,125 г) 2–3 рази на добу.

Лікування дорослих пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Енісаміум йодид призначають у комбінації з базовою терапією у дозі 500 мг (0,5 г) 4 рази на добу.

Тривалість лікування – 7 днів.

Профілактика грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Дорослим та дітям віком від 16 років – по 250 мг (0,25 г) на добу протягом 3–5 днів, надалі – по 250 мг (0,25 г) 1 раз на 2–3 доби протягом 2–3 тижнів;

дітям віком від 12 до 16 років – по 250 мг (0,25 г) через день протягом 2-3 тижнів;

дітям віком 6–12 років – по 125 мг (0,125 г) через день протягом 2–3 тижнів.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі не застосовувати дітям віком до 6 років.

Недостатньо інформації щодо застосування лікарського засобу Амізон® дітям із захворюванням COVID-19, спричиненим вірусом SARS-CoV-2, тому застосування даній категорії пацієнтів не передбачено.

Передозування.

Жодних повідомлень про передозування препаратом Амізон® не було отримано в клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного застосування.

Специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями (ПР) були розлади смаку, фолікуліт, назофарингіт, головний біль і лімфаденопатія (в плацебо-контрольованих дослідженнях фази I). Більшість цих ПР повідомлялися одноразово і зникали спонтанно. У більшості пацієнтів ці ПР не призвели до припинення прийому енісаміуму йодиду.

У плацебо-контрольованому дослідженні фази III були зареєстровані слабо виражені шлунково-кишкові розлади (гіркий смак у роті), печія та печіння в горлі.

Враховувалися лише побічні явища, які частіше відзначалися в групі енісаміуму йодиду, порівняно з групою плацебо, і які повідомлялися більше ніж у двох осіб.

У таблиці 4 наведено побічні реакції, які спостерігалися в ході клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування препарату. Частота визначається таким чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (>1/1 000, <1/100) та частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Таблиця 4

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Частота невідома*
Дослідження		Підвищений рівень стимулюючого гормону щитовидної залози в крові		Підвищення артеріального тиску
Загальні розлади		Втомлюваність		

Інфекції та інвазії		Фолікуліт Назофарингіт Риніт		
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння				Задишка
Порушення з боку крові і лімфатичної системи		Лімфаденопатія		
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення		
Порушення з боку органів зору				Набряк повік
Порушення з боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини		Артралгія		
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини				Еритема Набряк обличчя Свербіж обличчя Набряк Свербіж Висип Папульозний висип Кропив’янка
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Діарея Сухість у роті Розлади смаку Диспепсія Нудота Блювання		Біль у животі

* Повідомлення у післяреєстраційному періоді.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у захищенному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 0,125 г. По 10 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в пачці або по 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 0,25 г. По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці або по 20 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.