

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМІЗОН® МАКС

(AMIZON® MAX)

Склад:

діюча речовина: амізон® (енісаміум йодид);

1 капсула містить амізону® (енісаміуму йодиду) 0,5 г;

допоміжна речовина: магнію стеарат;

желатинова капсула містить: желатин, титану діоксид (Е 171), жовтий захід FCF (Е 110).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули циліндричної форми.

Корпус білого кольору, кришечка оранжевого кольору.

Вміст капсули – кристалічний порошок жовтого або жовто-зеленого кольору.

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 бронхо-епітеліальних 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 енісаміумом йодидом в добовій дозі 1500 мг (500 мг 3 рази на добу) забезпечувало позитивну динаміку захворювання, що проявлялось більш вираженим зменшенням симптомів вірусної інфекції порівняно з таким при застосуванні плацебо (табл. 1).

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

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

Таблиця 1. Полегшення симптомів вірусної інфекції після лікування енісаміумом йодидом (кількість пацієнтів / %)

Доба	Кашель		Риніт		Слабкість		Головний біль	
	енісаміум йодид	плацебо	енісаміум йодид	плацебо	енісаміум йодид	плацебо	енісаміум йодид	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	
	енісаміум йодид	плацебо	енісаміум йодид	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:

- скороченням тривалості періоду підвищеної температури на 1,1 дня;
- скороченням тривалості катаральних та конституціональних симптомів;
- зменшенням застосування відхаркувальних і судинозвужувальних засобів;
- зменшенням кількості днів непрацездатності;
- зменшенням періоду виділення вірусів та суттєвим зменшенням кількості пацієнтів, у яких виявлялись вірусні антигени, у порівнянні з групою хворих, які отримували плацебо.

Більша ефективність енісаміуму спостерігалась, коли лікування розпочиналось раніше.

В багатоцентрове, подвійно сліпе, рандомізоване, плацебоконтрольоване дослідження ефективності та безпеки лікарського засобу Амізон[®] Макс було включено 592 пацієнти з COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які в комбінації з базовою терапією отримували або Амізон[®] Макс, 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 (таблиця 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 Амізон[®] Макс, отримували по 1 капсулі лікарського засобу Амізон[®] Макс 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 лікарського засобу Амізон[®] Макс достовірно ($p = 0,00945$) пришвидшує настання покращення стану хворого на COVID-19 на 2 бали за вищенаведеною модифікованою шкалою ВООЗ у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували плацебо. Переважаючи ефективність комбінованої терапії з

застосуванням лікарського засобу Амізон® Макс 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 Амізон® Макс – 94,4 % пацієнтів. Різниця часток становила 8,6 %, і ці відмінності були статистично значущими ($p = 0,018$), що свідчить на користь переважаючої ефективності лікарського засобу Амізон® Макс у порівнянні з плацебо;
- спостерігалось більш швидке достовірне зменшення вираженості кашлю в групі застосування лікарського засобу Амізон® Макс у порівнянні з групою плацебо на 3-й, 4-й і 5-й дні лікування ($p = 0,009$; $0,018$ і $0,007$ відповідно);
- застосування лікарського засобу Амізон® Макс 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 BOOЗ, склала в групі плацебо 8,4 %, а в групі застосування лікарського засобу Амізон® Макс – 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 лікарського засобу Амізон® Макс у порівнянні з плацебо ($p = 0,009$) у запобіганні погіршенню стану пацієнта, розвитку більш тяжкої дихальної недостатності та розвитку ускладнень;
- в групі хворих, які приймали у складі комплексної терапії Амізон® Макс, 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 лікарського засобу Амізон® Макс 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 глюкуроною кислотою (менше ніж 5 %). CYP 2D6, ймовірно, відіграє несуттєву роль в метаболізмі енісаміуму йодиду. Інші вивчені ферменти цитохрому P450 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 багаторазового 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 малоймовірно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування грипу та ГРВІ.

Лікування 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 спостерігалось 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

Лікарський засіб містить жовтий захід FCF (E 110), що може спричиняти алергічні реакції.

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 в організм новонародженого/немовляти.

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

Прийом препарату Амизон® Макс не впливає на здатність керувати автотранспортом чи

працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Амізон[®] Макс застосовувати всередину, не розжовуючи, за 2 години до прийому їжі.

Дорослим призначають у дозі 500 мг (0,5 г) 3 рази або 1000 мг (1 г) 2 рази на добу.

Для пацієнтів з COVID-19 енісаміум йодид призначають в комбінації з базовою терапією у дозі 500 мг (0,5 г) 4 рази на добу.

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

Тривалість лікування – 7 днів.

Діти. Препарат у даній лікарській формі дітям не застосовувати.

Передозування.

Жодних повідомлень про передозування препаратом Амізон[®] Макс 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). Про більшість цих ПР повідомлялося одноразово, і зникали вони спонтанно. У більшості пацієнтів вищезазначені ПР не призвели до припинення прийому енісаміуму йодиду.

У плацебо-контрольованому дослідженні фази III були зареєстровані слабовиражені 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 про які повідомлялося більше ніж у двох осіб.

В таблиці 4 наведено побічні реакції, які спостерігалися в ході клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування препарату. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$) та частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Частота невідома*
Дослідження		Підвищені рівні 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 в роті Розлади смаку Диспепсія Нудота Блювання		Біль у животі

*Повідомлення у післяреєстраційний період.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції за допомогою державної системи звітності.

Термін придатності.

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

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері. По 1 або 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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