

From:

To:

Date: 6/14/2022 3:56:06 AM

Subject:

Attachments: .thmx

---

**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<br>98,3 %    | 40<br>100 % | 56<br>93,3 %    | 37<br>92,5 % | 59<br>98,3 %    | 40<br>100 %  | 56<br>93,3 %    | 34<br>85 %   |
| 3    | 58<br>96,7 %    | 40<br>100 % | 50<br>83,3 %    | 35<br>87,5 % | 42<br>70 % **   | 39<br>97,5 % | 31<br>51,7 %    | 25<br>62,5 % |
| 7    | 39<br>65 %      | 38<br>95 %  | 13<br>21,7 %    | 29<br>72,5 % | 17<br>28,3 %    | 22<br>55 %   | 6<br>10 % *     | 13<br>32,5 % |
| 14   | 4<br>6,7 %      | 22<br>55 %  | 0               | 2<br>5 %     | 1<br>1,7 %      | 7<br>17,5 %  | 0               | 3<br>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 ВООЗ, 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 глюкуроновою 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 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 малоімовірно.

### **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 Амізон<sup>®</sup> Макс не впливає на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Амізон<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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).

Таблиця 4

| 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<br>Назофарингіт<br>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<br>Набряк обличчя<br>Свербіж обличчя<br>Набряк<br>Свербіж<br>Висип<br>Папульозний висип<br>Кропив'янка |
| Порушення з боку шлунково-кишкового тракту                      |               | Діарея<br>Сухість в роті<br>Розлади смаку<br>Диспепсія<br>Нудота<br>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.**

3 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.

**Дата останнього перегляду.**