ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата
ФОРКОКС

Регистрационный номер:
Торговое название: Форкокс
МНН или группировочное название: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутола гидрохлорид
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав:
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:
Активные вещества:
Изониазида..... . 75 мг или.....150 мг
Рифампицина.....150 мг или.....225 мг
Пиразинамида.....400 мг или.....750 мг
Этамбутола гидрохлорида.....275 мг или.....400 мг
Вспомогательные вещества:
Для дозировки 75/150/400/275: шеллак, повидон, тальк очищенный, динатрия эдетат, кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, кросповидон, кальция стеарат;
состав оболочки: коповидон, тальк очищенный, гипромеллоза, касторовое масло, диэтилфталат, титана диоксид, магния стеарат, краситель солнечный закат желтый.
Для дозировки 150/225/750/400: шеллак, повидон, тальк очищенный, кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, кросповидон, магния стеарат;
состав оболочки: тальк очищенный, гипромеллоза, касторовое масло, диэтилфталат, титана диоксид, магния стеарат, краситель солнечный закат желтый.
Описание:
Таблетки двояковыпуклые, капсуловидные, покрытые пленочной оболочкой от желтовато-розового до бежевато-розового цвета.
Фармакотерапевтическая группа:
Противотуберкулезное комбинированное средство
Код АТХ: J04AM06.
Фармакологические свойства:
Форкокс представляет собой комбинированный препарат, содержащий фиксированные количества рифампицина, изониазида, пиразинамида и этамбутола.
Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности, которая развивается при монотерапии туберкулеза.
Фармакодинамика:
Рифампицин.
Механизм действия рифампицина заключается в угнетении ДНК-зависимой РНК-полимеразы. При туберкулезе рифампицин оказывает бактерицидное действие, как на внутриклеточные, так и на внеклеточные микроорганизмы.
Изониазид.
Изониазид оказывает бактерицидное действие на активно делящиеся клетки Mycobacterium tuberculosis. Механизм его действия заключается в угнетении синтеза миколевых кислот, являющихся компонентом клеточной стенки микобактерий. Для Mycobacterium tuberculosis минимальная ингибирующая концентрация (МИК) изониазида составляет 0,05-0,025 мг/л. Резистентность к изониазиду возникает быстро.
Пиразинамид.
Пиразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях pH. Предполагается, что для проявления бактерицидной активности этого препарата необходимо ферментативное превращение пиразинамида в активную форму - пиразиновую кислоту.
Чувствительность различных штаммов Mycobacterium tuberculosis к пиразинамиду зависит от активности этого фермента, которую можно измерить In vitro, оценив тем самым чувствительность конкретного штамма. При кислых значениях pH, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) пиризинамида In vitro составляет 20 мг/л. Пиразинамид не действует на атипичные микобактерии.

Этамбутол.

Этамбутол - это бактериостатический препарат, который эффективен в отношении Mycobacterium tuberculosis, резистентных к другим противотуберкулезным препаратам. Этамбутол подавляет синтез клеточной стенки, блокируя включение в нее миколевых кислот. Этамбутол активен практически против всех штаммов Mycobacterium tuberculosis и M. bovis, а также против микобактерий, например M. kansasii.

Фармакокинетика

Рифампицин.

После приема препарата Форкокс здоровыми взрослыми максимальная концентрация рифампицина в плазме достигает 7,84 мкг/мл. В случае приема вместе с пищей абсорбция рифампицина, снижается на 30%. Максимальная концентрация рифампицина в плазме достигается через 2 ч. Рифимпицин широко распределяется в организме, быстро проникая в органы и ткани (наибольшая концентрация создается в печени и почках), также проникает в костную ткань. Концентрация в слюне составляет 20% от плазменной. Рифампицин проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) только в случае воспаления мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода - 33% от концентрации в плазме матери) и в грудное молоко (вскармливаемые грудным молоком дети получают не более 1% от терапевтической дозы препарата). Примерно 80% принятой дозы связывается с белками плазмы. Период полувыведения рифампицина составляет, в среднем, 3,35±0,66 ч. Рифампицин метаболизируется в печени до фармакологически активного дезацетилрифампицина, выводится из организма почками (до 30% принятой дозы).

Изониазид.

После приема препарата Форкокс здоровыми взрослыми максимальная концентрация изониазида в плазме достигает 4,75 мкг/мл через 2 ч. Период полувыведения изониазида из плазмы составляет 2-6 ч. Изониазид подвергается выраженному предсистемному метаболизму в стенке тонкой кишки и печени, в результате чего его концентрация в плазме больных с быстрым процессом ацетилирования составляет половину от концентрации у больных с медленным процессом ацетилирования. Кажущийся объем распределения изониазида составляет 61% от массы тела. Изониазид присутствует в эффективных концентрациях во многих тканях и биологических жидкостях, включая спинномозговую жидкость (СМЖ). До 95% принятой дозы изониазида выводится почками в течение 24 ч, остальное выводится через кишечник. Главными продуктами экскреции в моче являются N-ацетилизониазид и изоникотиновая кислота.

Пиразинамид.

После приема препарата Форкокс здоровыми взрослыми максимальная концентрация пиразинамида в плазме достигает 24,13 мкг/мл через 3 ч. Период полувыведения пиразинамида составляет 10-24 ч. Препарат широко распределяется в организме, хорошо проникает в ткани и биологические жидкости, включая спинномозговую жидкость. Его концентрации в спиномозговой жидкости почти идентичны таковым в крови. В печени пиразинамид превращается в главный активный метаболит - пиразиновую кислоту. Примерно 30-40% принятой дозы выводится почками в виде пиразиновой кислоты и 3,4% в виде неизмененного пиразинамида.

Этамбутол.

После приема препарата Форкокс здоровыми взрослыми максимальная концентрация этамбутола в плазме достигает 3,45 мкг/мл через 2 ч. Далее концентрация снижается двухфазным образом: в начале период полувыведения составляет 4 ч и затем 10 ч. Этамбутол хорошо проникает в ткани и органы (в спинномозговую жидкость только при менингите). Примерно 50-70% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде, а остальная часть - в виде альдегидных и карбоксильных метаболитов. Средний объем распределения составляет 3,89 л/кг. Около 10-40% препарата связывается с белками плазмы. Незначительная часть принятой дозы метаболизируется в печени и, возможно, в других тканях. Метаболит выводится почками. У пациентов с нарушениями функции почек элиминация этамбутола замедляется.

Показания к применению

Начальная стадия туберкулеза легких и внелегочного туберкулеза.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому ингредиенту этого препарата,
- нарушения зрения (диабетическая ретинопатия, поражение зрительного нерва, воспалительные заболевания глаз),
- эпилепсия и склонность к судорожным припадкам, перенесенный ранее полиомиелит,
- нарушения функции печени и почек, подагра, желтуха, острый гепатит.

- тромбофлебит, выраженный атеросклероз.

С осторожностью:
- при беременности и лактации,
- детям до 13 лет,
- лицам пожилого возраста,
- при психозе, подагре.

Способ применения и дозы.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержащая:
Изониазида 75 мг, Рифампицина 150 мг, Пиразинамида 400 мг, Этамбутола 275 мг
принимается внутрь за 1-2 ч до еды по 4 таблетки в сутки однократно больным,
масса тела которых не превышает 50 кг. Курс лечения – 2 мес.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержащая:
Изониазида 150 мг, Рифампицина 225 мг, Пиразинамида 750 мг, Этамбутола 400 мг
принимается внутрь за 1-2 ч до еды по 2 таблетки в сутки однократно больными,
масса тела которых не менее 60 кг. Курс лечения – 2 мес.
Возможно применение препарата в комбинации с другими противотуберкулезными средствами, такими как стрептомицин и др.

Побочное действие:
Побочные эффекты при лечении препаратом Форкокс определяются входящими в его состав активными ингредиентами.
Рифампицин.
Рифампицин может вызвать побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, такие, как изжога, неприятные ощущения в эпигастрии, анорексия, тошнота, рвота, снижение аппетита, кишечные колики и диарея, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит, повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия. У мужчин изредка наблюдается токсическое поражение печени, которое обычно развивается в первые две недели после начала лечения.
Со стороны нервной системы: боль, сонливость, слабость, атаксия, головокружение, спутанность сознания, зрительные расстройства, дезориентация.
Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.
Аллергические реакции: отек Квинке, бронхоспазм, артралгия, лихорадка, кожные высыпания и эозинофилия
Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, мышечная слабость, гиперурикемия, обострение подагры.
При нерегулярной терапии или при возобновлении лечения после перерыва, возможны: гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, боль в горле и болезненность языка, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.
Изониазид.
Со стороны нервной системы: редко – чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия; возможны головная боль, головокружение; у больных эпилепсией могут учащаться припадки. Длительный прием изониазида вызывает периферическую нейропатию у 3,5-17% пациентов.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.
Со стороны пищеварительной системы: гастралгия, тошнота, рвота, развитие лекарственного гепатита. Профилактическое и лечебное использование изониазида в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами связано со значительным риском токсического поражения печени.
Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.
Редко: гинекомастия у мужчин и меноррагии у женщин.
Пиразинамид.
Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, обострение пептической язвы. Пиразинамид может вызвать поражение печени и молниеносный гепатит с нарушением функции печени (желтая атрофия печени). Вероятность токсического поражения печени

возрастает с увеличением дозы и продолжительности лечения. При дозе 3 г в сутки признаки поражения печени наблюдаются примерно у 15% пациентов. Отмена пиразинамида приводит к быстрой нормализации уровней печеночных ферментов.
Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях: галлюцинации, судороги, спутанность сознания.
Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.
Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.
Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.
Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного Fe.
Этамбутол.
Самыми серьезными побочными эффектами этамбутола является ретробульбарный неврит, проявляющийся снижением остроты зрения, сужением поля зрения, центральной или перефирической скотомой и нарушение цветового восприятия, особенно способности различать зеленый и красный цвета.
Другие побочные эффекты включают: со стороны нервной системы: спутанность сознания, дезориентацию, галлюцинации, головную боль, головокружение, общее недомогание, слабость, депрессия, периферическую нейропатию, а также желудочно-кишечные нарушения: металлический привкус во рту, тошноту, рвоту, анорексию, боль в животе, желтуху и транзиторное нарушение функции печени. Возможны гиперурикемия и обострение подагры, а также аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Передозировка.
Симптомы: отек легких, спутанность сознания, судороги, периферическая нейропатия, нарушение функции печени, тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома.
Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая терапия, форсированный диурез, искусственная вентиляция легких, внутривенно – барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, натрия бикарбонат при развитии метаболического ацидоза.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами.
Рифампицин.
Рифампицин ускоряет метаболизм фенитоина, хинидина, пероральных антикоагулянтов и противогрибковых препаратов.
Антациды, опиаты снижают биодоступность рифампицина.
Рифампицин снижает активность пероральных гипогликемических препаратов, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирамида, мексилетина), глюкокортикостероидов, дапсона, гидантоинов (фенитоин), гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, интроконазола, циклоспорина А, бета-адреноблокаторов, эналаприла и циметидина.
Изониазид.
Изониазид усиливает эффекты фенитоина, такие как сонливость и атаксия.
Преднизолон может существенно снижать концентрацию изониазида в плазме крови у медленых и быстрых ацетиляторов, но этот эффект более выражен у медленных ацетиляторов. Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с предшествующими заболеваниями печени.
Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), назначают спустя четыре часа после приема изониазида. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида.
Изониазид снижает эффективность пероральных контрацептивных препаратов, пероральных гипогликемических препаратов, теофиллина, толазомида, витамина В1 (усиливает его экскрецию); уменьшает выведение триазолама; снижает содержание Zn2+ в крови
(увеличивает его выведение).

Этамбутол.
Гидроксид алюминия нарушает абсорбцию этамбутола, и поэтому необходимо использовать альтернативные антациды.
При совместном применении с нейротоксическими средствами возможно усиление нейротоксического действия этамбутола.
Пиразинамид.
Пиразинамид несколько снижает концентрацию изониазида в сыворотке крови, особенно у медленых ацетиляторов.

Особые указания.
Перед началом лечения рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента, которое включает в себя определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения и офтальмоскопию. Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения. В течение 1-2 лет терапии может развиться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Прогрессирующее ухудшение зрения во время лечения следует рассматривать как побочный эффект приема препарата Форкокс. Подобное нарушение со стороны органа зрения, в основном, обратимо после прекращения приема препарата. В редких случаях восстановление может быть отсрочено на 1 год и более и может носить необратимый характер. Поэтому пациентам необходимо рекомендовать немедленно сообщать врачу о любом изменении остроты зрения.
При назначении препарата следует учитывать, что моча, фекалии, слюна и слезы могут окрашиваться в оранжевый цвет.
В последнем триместре беременности Форкокс следует назначать с витамином К, т.к. рифампицин может вызвать постнатальные геморрагии у матери и плода. Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием препарата без согласования с врачем.
Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.
В период лечения не следует применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови.
Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста, в связи с повышенным риском развития токсических явлений.
Во избежание развития гепатотоксического эффекта во время лечения следует избегать приема этанола.
Употребление в пищу во время терапии определенных сортов сыра (швейцарский, чеширский) или рыбы (тунец, сардины) может привести к появлению зуда кожных покровов, сердцебиения, озноба и головной боли (ингибирование МАО и диаминооксидазы плазмы изониазида, что влияет на метаболизм терамина и гистамина, обнаруженных в рыбе и сыре).
Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкого повышения уровня кислоты и обострения подагрического артрита лечение отменяют.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75/150/400/275 мг или 150/225/750/400 мг
6 или 10 таблеток в стрипе из алюминиевой фольги. 10 стрипов с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности.
3 года.
Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения
Список Б.
В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25° С.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Название и адрес производителя
«Маклеодз Фармасьютикалз Лтд.», Индия
Атланта Аркад, Андери (Ист), Мумбай – 400059, Индия
Контактные данные для справок и рекламаций
127550, г. Москва, Дмитровское шоссе, д.27, кор.1, офис 1028
тел. (495) 782-92-95, 782-92-87
факс (495) 782-92-29
e-mail: info@atcl.ru

И.О. Директора Института доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств А.Н. Васильев

Представитель фирмы Раджеш Шарма