МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012904/01-261214
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Форкокс
наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой
лекарственная форма, дозировка

Маклеодз Фармасьютикалз Лтд., Индия
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 261214 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название: Форкокс	**Торговое название:** ФОРКОКС®
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, ди-	**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 – 7,00 мг, повидон – 2,00 мг, тальк очищенный – 20,00 мг, динатрия эдетат – 0,50 мг, кремния диоксид коллоидный – 5,00 мг, крахмал кукурузный – 7,00 мг, кроскармеллоза натрия – 30,00 мг, кросповидон – 13,50 мг, кальция стеарат – 7,50 мг;

Старая редакция	Новая редакция
этилфталат, 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.	*состав оболочки:* коповидон – 5,00 мг, тальк очищенный – 9,75 мг, гипромеллоза – 12,00 мг, касторовое масло – 4,875 мг, диэтилфталат – 1,50 мг, титана диоксид – 7,50 мг, магния стеарат – 0,375 мг, краситель солнечный закат желтый – 0,22 мг. *Для дозировки 150/225/750/400:* шеллак – 10,00 мг, повидон – 2,50 мг, тальк очищенный – 27,50 мг, кремния диоксид коллоидный – 7,50 мг, крахмал кукурузный – 12,00 мг, кросповидон – 35,00 мг, магния стеарат – 12,00 мг; *состав оболочки:* тальк очищенный – 8,29 мг, гипромеллоза – 10,52 мг, касторовое масло – 3,91 мг, диэтилфталат – 1,52 мг, титана диоксид – 6,38 мг, магния стеарат – 1,28 мг, краситель солнечный закат желтый – 0,20 мг.
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.	**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.
Фармакокинетика <u>Рифампицин.</u> После приема препарата Форкокс здоровыми	**Фармакокинетика** <u>Рифампицин.</u> После приема препарата ФОРКОКС® здоро-

Старая редакция	Новая редакция
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. Рифампицин 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).	выми 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. Рифампицин 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.	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 часов. 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 ча-

Старая редакция	Новая редакция
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 часов, остальное выводится через кишечник. Главными продуктами экскреции в моче являются N-ацетилизониазид и изоникотиновая кислота.	сов. 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 часов, остальное выводится через кишечник. Главными продуктами экскреции в моче являются N-ацетилизониазид и изоникотиновая кислота.
Пиразинамид.	Пиразинамид.
После приема препарат Форкокс здоровыми взрослыми максимальная концентрация пиразинамида в плазме достигает 24,13 мкг/мл через 3 часа. Период полувыведения пиразинамида составляет 10-24 часов. 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	После приема препарат ФОРКОКС® здоровыми взрослыми максимальная концентрация пиразинамида в плазме достигает 24,13 мкг/мл через 3 часа. Период полувыведения пиразинамида составляет 10-24 часов. Препарат широко распределяется в организме, хорошо проникает в ткани и биологические жидкости, включая спинномозговую жидкость. Его концентрации в спинномозговой 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

Старая редакция	Новая редакция
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 часа. 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. **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 ощуще-	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 часа. 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. **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 ощуще-

Старая редакция	Новая редакция
ния в эпигастрии, анорексия, рвота, кишечные колики и диарея, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит. 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.* Длительный прием изониазида вызывает перифирическую нейропатию у 3,5-17% пациентов. При приеме изониазида возможны головная боль, головокружения, тошнота, рвота, развитие лекарственного гепатита.	ния в эпигастрии, анорексия, рвота, кишечные колики и диарея, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит. 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.* Длительный прием изониазида вызывает периферическую нейропатию у 3,5-17 % пациентов. При приеме изониазида возможны головная боль, головокружения, тошнота, рвота, развитие лекарственного гепатита.

Старая редакция	Новая редакция
Редко: гинекомастия у мужчин и меноррагии у женщин. Профилактическое и лечебное использование изониазида в виде монотерапии или в комбинации с противотуберкулезными препаратами связано со значительным риском токсического поражения печени.	Редко: гинекомастия у мужчин и меноррагии у женщин. Профилактическое и лечебное использование изониазида в виде монотерапии или в комбинации с противотуберкулезными препаратами связано со значительным риском токсического поражения печени.
Пиразинамид.	*Пиразинамид.*
Пиразинамид может вызвать поражение печени и молниеносный гепатит. 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.	Пиразинамид может вызвать поражение печени и молниеносный гепатит. 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.
Этамбутол.	*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.	Самыми серьезными побочными эффектами этамбутола является ретробульбарный неврит, проявляющийся снижением остроты зрения, сужением поля зрения, центральной или периферической скотомой и нарушение цветового восприятия, особенно способности различать зеленый и красный цвета.
Другие побочные эффекты включают спутанность сознания, дезориентацию, галлюцинации, головную боль, головокружение, общее недомогание, желтуху или транзиторное нарушение функции печени, периферическую нейропатию, а также такие желудочно-кишечные нарушения, такие как металлический привкус во рту, тошнота, рвота,	Другие побочные эффекты включают спутанность сознания, дезориентацию, галлюцинации, головную боль, головокружение, общее недомогание, желтуху или транзиторное нарушение функции печени, периферическую нейропатию, а также такие желудочно-кишечные нарушения, такие как металлический привкус во рту, тошнота, рвота,

Старая редакция	Новая редакция
анорексия и боль в животе. **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 Фор-	анорексия и боль в животе. **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 ФОР-

Старая редакция	Новая редакция
кокс 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 врачом.	КОКС® 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 врачом.
Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.	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.	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.	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.	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 диамино оксидазы плазмы изониазида, что влияет на метаболизм терамина и гистамина, обнаруженных в рыбе и сыре).	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 ди-амино-оксидазы 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 обо-	Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкого повышения уровня кислоты и обо-

Старая редакция	Новая редакция
стрения подагрического артрита лечение отменяют. **Форма выпуска** 6 или 10 таблеток в стрипе из алюминиевой фольги. 10 стрипов с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Производитель:** "Маклеодз Фармасьютикалз Лтд.", Индия. Атланта Аркад, Андери (Ист), Мумбай – 400059, Индия **Контактные данные для справок и рекламаций** ООО «Эдвансд трейдинг» 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 19, кор.2, 1 этаж. тел. (499)720-43-80, (499)193-71-11, (499)190-97-10 факс (495)942-52-81 e-mail: info@atcl.ru	стрения подагрического артрита лечение отменяют. **Форма выпуска** 6 или 10 таблеток в стрипе из алюминиевой фольги. 10 стрипов с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. При упаковке на российском предприятии (ЗАО «Рафарма») 6 или 10 таблеток в стрипе из алюминиевой фольги, 10 стрипов с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Производитель** Маклеодз Фармасьютикалз Лтд. Атланта Аркад, 3-й этаж, Марол Черч Роуд, Ниар Лила Хотел, Андери (Ист), Мумбаи - 400059, Индия *Место производства:* Завод Маклеодз Фармасьютикалз Лтд. Участок № 25-27, № по реестру 366, Премьер Эндастриал Эстейт, Даман – 396210 (Союзная Территория), Индия. *Контактные данные для справок и рекламаций:* ООО "ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ" 123182, Россия, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2, этаж 3. Тел.+7 (495) 915-84-26 (многоканальный), +7 (499) 193-71-11; факс: +7 (495) 942-52-81. E-mail: info@atcl.ru *Упаковщик:*

Старая редакция	Новая редакция
	ЗАО «Рафарма», 399540, Россия, Липецкая область, Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д.6А. Тел./факс: +7 (47474) 2-16-72, + 7 (499) 707-12-48

Представитель
организации-заявителя

Л.Ф. Сизова