

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.01.2026 № 33
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18697/01/01
№ UA/18697/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФРЕНОРМА
(FRENORMA)

Склад:

діюча речовина: арипіпразол;

1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, заліза оксид червоний (E 172) — для таблеток по 10 мг, заліза оксид жовтий (E 172) — для таблеток по 15 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: прямокутні таблетки рожевого кольору з гравіюванням «CL 74» з одного боку і гладкі з іншого боку;

таблетки по 15 мг: круглі таблетки жовтого кольору з гравіюванням «CL 75» з одного боку і гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Інші нейролептики. Арипіпразол.
Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Існує припущення, що ефективність арипіпразолу у випадку шизофренії та біполярного розладу I типу опосередковується через комбінацію його активності як часткового агоніста дофамінових рецепторів D2 і серотонінових рецепторів 5HT1 та антагоніста серотонінових рецепторів 5HT2. Арипіпразол проявляє властивості антагоніста у тварин з допамінергічною гіперактивністю та властивості агоніста у тварин з допамінергічною гіпоактивністю. Арипіпразол проявляє високу зв'язуючу афінність *in vitro* до дофамінових D2- і D3-рецепторів, серотонінових 5HT1a- та 5HT2-рецепторів і помірну спорідненість із дофаміновими D4-, серотоніновими 5HT2c- та 5HT7-, адренергічними α_1 - та гістаміновими H1-рецепторами. Також арипіпразол проявляє помірну зв'язуючу афінність до білка зворотного захоплення серотоніну і не проявляє жодної помітної афінності до мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, окрім дофамінових та серотонінових підтипів, може пояснити деякі з інших клінічних ефектів арипіпразолу.

Застосування арипіпразолу здоровим добровольцям у дозі від 0,5 до 30 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів спричиняло залежне від дози зниження зв'язування ^{11}C -раклоприду, ліганда рецептора D2/D3, у хвостатому ядрі та лушпині, що визначалося за допомогою позитронно-емісійної томографії.

Клінічна ефективність та безпека

Дорослі

Шизофренія. Арипіпразол є ефективним у підтриманні клінічного покращення під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування.

У 26-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні у пацієнтів із хронічною шизофренією, що стабілізувалася, арипіпразол значно ефективніше знижував частоту рецидивів: 34 % у групі арипіпразолу і 57 % — у групі плацебо.

Збільшення маси тіла. Встановлено, що арипіпразол не викликає клінічно значущого збільшення маси тіла.

Показники ліпідів. Арипіпразол не викликає клінічно значущих змін у загальному рівні вмісту холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Пролактин. Поширення гіперпролактинемії або збільшення рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом (0,3 %), були подібними до таких показників у групі плацебо (0,2 %).

У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середній час до початку захворювання становив 42 дні, а середня тривалість — 34 дні.

Частота гіпопролактинемії або зниження рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які отримували арипіпразол, становила 0,4 % порівняно з 0,02 % у пацієнтів, які отримували плацебо. У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середній час до початку становив 30 днів, а середня тривалість — 194 дні.

Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі I типу. Арипіпразол продемонстрував кращу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні маніакальних симптомів протягом понад 3 тижнів.

Пацієнти дитячого віку

Шизофренія у підлітків. У підлітків віком 13–17 років, хворих на шизофренію, які мали позитивні або негативні симптоми, застосування арипіпразолу було пов'язане зі статистично більш значущими поліпшеннями психотичних симптомів порівняно з плацебо. Згідно з результатами субаналізу даних щодо підлітків віком від 15 до 17 років, які становили 74 % від загальної чисельності включених пацієнтів, збереження ефекту спостерігалось протягом 26-тижневого відкритого розширеного дослідження.

Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі у дітей та підлітків. Арипіпразол вивчали у 30-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні з участю 296 дітей та підлітків (від 10 до 17 років), які відповідали критеріям DSM-IV (Діагностичний та статистичний посібник із психічних розладів) для біполярного розладу I типу з маніакальними або психотичними ознаками чи без них і мали вихідний бал за шкалою YMRS ≥ 20 на початковому рівні. Серед пацієнтів, включених до первинного аналізу ефективності, 139 пацієнтів мали поточний супутній діагноз СДУГ (синдром дефіциту уваги і гіперактивності).

Арипіпразол перевершив плацебо за зміною від початкового рівня на 4-му тижні та на 12-му тижні за загальним балом за шкалою YMRS. У ретроспективному аналізі покращення порівняно з плацебо було більш вираженим у пацієнтів із супутньою патологією СДУГ порівняно з групою без відповідного діагнозу, де не було жодної різниці з плацебо. Профілактика рецидиву не була встановлена.

Найбільш поширеними побічними ефектами, що з'явилися під час лікування, серед пацієнтів, які отримували таблетки по 30 мг, були: екстрапірамідний розлад (28,3 %), сонливість

(27,3 %), головний біль (23,2 %) та нудота (14,1 %). Середнє збільшення маси тіла за 30 тижнів лікування становило 2,9 кг порівняно з 0,98 кг у пацієнтів, які лікувалися плацебо.

Дратівливість, викликана аутичним розладом, у пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). За результатами досліджень встановлено, що арипіпразол виявив статистично більшу ефективність порівняно з плацебо.

Судоми, викликані розладом Туретта, у пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Клінічна значимість результатів ефективності лікування арипіпразолом у дітей зі синдромом Туретта не була встановлена з огляду на масштаби ефекту лікування порівняно зі значним ефектом плацебо та на неясні ефекти щодо психосоціального функціонування. Немає отриманих довгострокових даних щодо ефективності та безпеки застосування арипіпразолу при цьому розладі, який має варіативний перебіг.

Фармакокінетика

Абсорбція

Арипіпразол добре всмоктується, максимальна концентрація препарату у плазмі крові проявляється через 3–5 годин після введення дози. Арипіпразол проходить мінімальний пресистемний метаболізм. Абсолютна біодоступність таблетованої форми препарату становить 87 %. Їжа з високим вмістом жиру не впливає на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Розподіл

Арипіпразол широко розподіляється у тканинах організму. Об'єм розподілу становить 4,9 л/кг, вказуючи на екстенсивний екстраваскулярний розподіл. При терапевтичних концентраціях більше 99 % арипіпразолу та дегідроарипіпразолу зв'язуються з білками сироватки, переважно з альбуміном.

Біотрансформація

Арипіпразол активно метаболізується печінкою, насамперед трьома шляхами біотрансформації: дегідрогенізації, гідроксилування, N-деалкілування. На основі досліджень *in vitro* встановлено, що ферменти CYP3A4 та CYP2D6, які відповідають за дегідрогенізацію і гідроксилування арипіпразолу та N-деалкілування, каталізуються ферментом CYP3A4. Арипіпразол є домінуючою речовиною лікарського засобу у великому колі кровообігу. У стійкому стані дегідроарипіпразол, активний метаболіт, становить приблизно 40 % величини AUC арипіпразолу в плазмі крові.

Виведення

Середній період напіввиведення арипіпразолу становить приблизно 75 годин в осіб з активним метаболізмом CYP2D6 та приблизно 146 годин в осіб зі слабким метаболізмом CYP2D6. Загальний кліренс арипіпразолу становить 0,7 мл/хв/кг. Основним шляхом метаболізму є печінка.

Після застосування однієї пероральної дози арипіпразолу приблизно 27 % виводиться із сечею та приблизно 60 % із калом. Менше 1 % арипіпразолу виводиться у незміненому вигляді із сечею, приблизно 18 % у незміненому вигляді з калом.

Діти

Фармакокінетичні властивості арипіпразолу та гідроарипіпразолу у пацієнтів віком від 10 до 17 років були схожі на ті, що спостерігаються у дорослих, після корекції на масу тіла.

Пацієнти літнього віку

Не виявлено відмінностей у фармакокінетичних властивостях арипіпразолу між здоровими добровольцями літнього віку та дітьми, немає жодного помітного впливу віку пацієнтів на фармакокінетичні параметри у хворих на шизофренію.

Стать

Не виявлено відмінностей у фармакокінетичних властивостях арипіпразолу між здоровими представниками жіночої та чоловічої статі. Стать пацієнтів не має суттєвого впливу на фармакокінетичні параметри у хворих на шизофренію.

Куріння

Оцінка груп пацієнтів не виявила жодних доказів клінічно значущих наслідків впливу куріння на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Раса

Оцінка груп пацієнтів не виявила жодних доказів клінічно значущих наслідків впливу раси на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Ниркова недостатність

Фармакокінетичні характеристики арипіпразолу та гідроарипіпразолу виявилися подібними у хворих із гострою хворобою нирок, порівняно з молодими здоровими добровольцями.

Печінкова недостатність

Однодозове клінічне дослідження у пацієнтів з різним ступенем цирозу печінки (класи А, В та С за класифікацією Чайлда — П'ю) не виявило значного впливу печінкової недостатності на фармакокінетичні властивості арипіпразолу та гідроарипіпразолу. Водночас у дослідженні взяли участь лише 3 пацієнти із цирозом печінки класу С, що є недостатнім для формування висновків щодо їхньої метаболічної здатності.

Клінічні характеристики***Показання***

Лікування шизофренії у дорослих та підлітків віком від 15 років.

Лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та які відповідали на лікування арипіпразолом.

Лікування маніакальних епізодів середнього та тяжкого ступеня при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років, які тривають до 12 тижнів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента, що входить до складу лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Внаслідок антагонізму до α_1 -адренергічних рецепторів арипіпразол може посилювати ефект деяких антигіпертензивних препаратів.

З огляду на основний вплив арипіпразолу на центральну нервову систему (ЦНС) слід дотримуватися обережності при призначенні арипіпразолу з іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливими перехресними небажаними реакціями, такими як седативна дія.

Також необхідно відмовитись від вживання алкоголю під час терапії арипіпразолом. Слід з обережністю застосовувати арипіпразол у поєднанні з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT або порушують електролітний баланс.

Потенційний вплив інших лікарських засобів на дію арипіпразолу

Інгібітор секреції соляної кислоти, антагоніст H₂-гістамінових рецепторів фамотидин знижує швидкість всмоктування арипіпразолу, але цей ефект не вважається клінічно значущим.

Арипіпразол метаболізується декількома шляхами за участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментів CYP1A. Таким чином, курцям корегувати дозу не потрібно.

Хінідин та інші інгібітори CYP2D6

Дозу арипіпразолу потрібно знизити приблизно наполовину у разі його одночасного прийому з хінідином. Інші потужні інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин і пароксетин, імовірно, мають аналогічний вплив, тому зниження дози в разі їх застосування має бути таким же.

Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4

У пацієнтів зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 може призвести до появи більш високих концентрацій арипіпразолу в плазмі крові порівняно з такими у пацієнтів з активним метаболізмом CYP2D6. У разі необхідності одночасного застосування кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 з арипіпразолом потенційні переваги повинні перевищувати можливі ризики для пацієнта. У разі одночасного застосування арипіпразолу та кетоконазолу дозу арипіпразолу потрібно знизити приблизно наполовину. Інші потужні інгібітори CYP3A4, такі як ітраконазол та інгібітори протеази ВІЛ, теоретично можуть мати такі ж ефекти, отже потрібно аналогічно знижувати дози.

Після припинення прийому інгібітора CYP2D6 або CYP3A4 дозу арипіпразолу потрібно підвищити до рівня, що застосовувався до початку супутнього лікування.

Можливе незначне підвищення концентрації арипіпразолу у разі одночасного застосування слабких інгібіторів CYP3A4 (наприклад, дилтіазему) або CYP2D6 (наприклад, есциталопраму).

Карбамазепін та інші інгібітори CYP3A4

При комбінованому застосуванні карбамазепіну, потужного індуктора CYP3A4, і перорального арипіпразолу пацієнтам із шизофренією і шизоафективним розладом геометричні C_{\max} і AUC арипіпразолу були на 68 % і 73 % нижчими порівняно з відповідними показниками при монотерапії арипіпразолом у дозі 30 мг. Середні геометричні C_{\max} і AUC дегідроарипіпразолу при комбінованому застосуванні з карбамазепіном знижувалися на 69 % і 71 % порівняно з відповідними показниками монотерапії арипіпразолом.

Дозу арипіпразолу потрібно подвоїти у разі його одночасного прийому з карбамазепіном. Інші потужні індуктори CYP3A4 (рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренз, невірапін і звиробій звичайний) теоретично мають аналогічний вплив, тому необхідне відповідне підвищення дози. Після припинення прийому потужних індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу слід знизити до рекомендованої.

Вальпроат та літій

У разі одночасного прийому вальпроату або літію з арипіпразолом не було відмічено клінічно значущих змін концентрації арипіпразолу, тому корекція дози не потрібна.

Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів

Малоймовірно, що арипіпразол здатний викликати клінічно важливі лікарські взаємодії, опосередковані ферментами CYP2D6 (співвідношення декстрометорфану/3-метоксиморфіну), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) і CYP3A4 (декстрометорфан).

Арипіпразол *in vitro* не виявив потенціалу для зміни CYP1A2-опосередкованого метаболізму. Таким чином, малоймовірно, що арипіпразол спричинить клінічно важливу взаємодію з лікарськими засобами, опосередковану цими ферментами.

У разі одночасного прийому арипіпразолу з вальпроатами, літієм або ламотриджином не було відмічено клінічно значущих змін концентрацій вальпроату, літію або ламотриджину.

Серотоніновий синдром

У пацієнтів, які приймали арипіпразол, спостерігалися випадки серотонінового синдрому, особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну / селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну, або з препаратами, які підвищують концентрацію арипіпразолу.

Особливості застосування

При лікуванні нейролептиками поліпшення клінічного стану пацієнта може зайняти від декількох днів до декількох тижнів. У цей період слід вести ретельний нагляд за станом пацієнтів.

Схильність до суїциду. Поява суїцидальної поведінки притаманна пацієнтам із психотичними захворюваннями й афективними розладами та в деяких випадках спостерігалася невдовзі після початку застосування нейролептиків або переходу з одного нейролептика на інший нейролептик, включаючи лікування арипіпразолом. Лікування нейролептиками повинно супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, які належать до групи підвищеного ризику.

Серцево-судинні розлади. Арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, в анамнезі яких наявні серцево-судинні захворювання (інфаркт міокарда або ішемічна хвороба серця, серцева недостатність або порушення провідності), цереброваскулярні порушення, стани, що зумовлюють схильність пацієнтів до гіпотензії (зневоднення, гіповолемія, застосування антигіпертензивних лікарських засобів) або гіпертензії, включаючи прогресуючу або злоякісну гіпертензію.

При лікуванні нейролептиками спостерігалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Оскільки у пацієнтів, які приймають нейролептики, часто спостерігаються набуті фактори ризику ВТЕ, до і під час лікування арипіпразолом повинно бути виявлено всі можливі фактори ризику ВТЕ і вжито всіх профілактичних заходів.

Подовження інтервалу QT. Як і інші нейролептики, арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, у сімейному анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT.

Пізня дискінезія. У разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, який приймає арипіпразол, слід розглянути доцільність зниження дози препарату або припинення лікування. Зазначені симптоми можуть тимчасово загостритися або навіть виникнути після припинення лікування.

Інші екстрапірамідні симптоми. У педіатричних клінічних дослідженнях арипіпразолу спостерігалися акатизія та паркінсонізм. У разі появи ознак інших екстрапірамідних симптомів слід розглянути можливість зниження дози та вести ретельний клінічний моніторинг стану пацієнта.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС). Це комплекс симптомів, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів-нейролептиків, що потенційно може мати летальний наслідок. Клінічними проявами ЗНС є гіперпірексія (дуже висока температура тіла), м'язова ригідність, змінений психічний статус і ознаки розладу вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс або артеріальний тиск, тахікардія, посилене потовиділення і серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищення рівня креатинкінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Проте спостерігалися й окремі випадки підвищення рівня креатинкінази і рабдоміолізу, не обов'язково пов'язані зі ЗНС. У разі появи у пацієнта симптомів ЗНС або нез'ясовної дуже високої температури тіла без додаткових клінічних проявів ЗНС прийом усіх нейролептичних лікарських засобів, у тому числі арипіпразолу, необхідно припинити.

Епілептичні напади. Спостерігалися нечасті випадки епілептичних нападів при лікуванні арипіпразолом, тому препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією в анамнезі або наявністю станів, пов'язаних з епілептичними нападами.

Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції

Підвищена смертність. При застосуванні арипіпразолу в пацієнтів літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера ризик летального наслідку підвищений. Хоча причини летальних наслідків були різними, більшість із них мала серцево-судинну (наприклад, серцева недостатність, раптова смерть) або інфекційну (наприклад, пневмонія) природу.

Небажані реакції цереброваскулярного характеру. Повідомлялося про цереброваскулярні побічні реакції (наприклад, інсульт, транзиторну ішемічну атаку), включаючи летальні випадки, у пацієнтів похилого віку (середній вік: 84 роки; діапазон: від 78 до 88 років). Загалом у цих дослідженнях 1,3 % пацієнтів, які отримували арипіпразол, повідомили про цереброваскулярні побічні реакції порівняно з 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Ця різниця не була статистично значущою. Був відзначений виражений взаємозв'язок між дозами препарату і появою небажаних реакцій цереброваскулярного типу в пацієнтів, які приймали арипіпразол.

Арипіпразол не показаний для лікування психозу на тлі деменції.

Гіперглікемія і цукровий діабет. Гіперглікемія, у деяких випадках надзвичайно тяжка і пов'язана з кетоацидозом або гіперосмолярною комою, зокрема з летальним наслідком, була зафіксована у пацієнтів, які приймали атипіві нейролептики, у тому числі арипіпразол. Фактори ризику тяжких ускладнень включають ожиріння і наявність діабету в сімейному анамнезі. Відсутня точна порівняльна оцінка ризиків небажаних реакцій, пов'язаних із гіперглікемією, у пацієнтів, які застосовували арипіпразол та інші атипіві нейролептики. Слід ретельно наглядати за станом пацієнтів, які приймають будь-які нейролептики, включно з арипіпразолом, фіксуючи симптоми гіперглікемії (такі як полідипсія, поліурія, поліфагія і слабкість), а стан пацієнтів із цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету необхідно регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози.

Гіперчутливість. Як і у разі застосування інших лікарських засобів, при застосуванні арипіпразолу можуть розвиватися реакції гіперчутливості.

Збільшення маси тіла. У пацієнтів із шизофренією і біполярною манією часто спостерігається збільшення маси тіла внаслідок супутніх захворювань, застосування нейролептиків, які, як відомо, викликають збільшення маси тіла, а також нездорового способу життя; це явище може призвести до серйозних ускладнень. При лікуванні арипіпразолом випадки збільшення маси тіла зазвичай спостерігалися у пацієнтів зі значними факторами ризику, такими як діабет, порушення з боку щитовидної залози або аденома гіпофіза в анамнезі.

Арипіпразол не спричинює клінічно значимого збільшення маси тіла у дорослих.

У клінічних дослідженнях пацієнтів підліткового віку з біполярною манією було показано, що арипіпразол асоціюється зі збільшенням маси тіла після 4 тижнів лікування. Потрібно контролювати збільшення маси тіла у пацієнтів підліткового віку з біполярною манією. Якщо збільшення маси тіла є клінічно значущим, слід розглянути можливість зниження дози (див. розділ «Побічні реакції»).

Дисфагія. Нейролептики, включаючи арипіпразол, можуть спричинити порушення моторики стравоходу та аспірацію вмісту шлунка. Арипіпразол та інші нейролептики слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком аспіраційної пневмонії.

Патологічна схильність до азартних ігор та інші розлади імпульсного контролю. Під час лікування арипіпразолом у деяких пацієнтів може спостерігатися посилення імпульсивної поведінки, зокрема патологічної схильності до азартних ігор, і нездатність контролювати такі імпульси. Також повідомляли про гіперсексуальність, непереборний потяг до покупок, переїдання або неконтрольований потяг до вживання їжі та інші розлади імпульсивної і компульсивної поведінки. Важливо, щоб лікарі інформували пацієнтів про можливість виникнення нових або вищезазначених розладів при лікуванні арипіпразолом. Симптоми порушення імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом, однак іноді повідомляли про їх зменшення або зникнення після зниження дози препарату або припинення лікування. Невиявлені розлади імпульсного контролю можуть становити ризик для пацієнта та оточення. У разі розвитку у пацієнта таких симптомів слід розглянути питання про корекцію дози арипіпразолу або припинення терапії.

Лактоза. Лікарський засіб Френорма містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід його застосовувати.

Пацієнти із супутнім захворюванням СДУГ (синдром дефіциту уваги і гіперактивності). Незважаючи на високу частоту супутніх захворювань біполярного розладу типу I і СДУГ, є дуже обмежені дані з безпеки одночасного застосування арипіпразолу і стимуляторів, тому при одночасному призначенні цих засобів необхідна надзвичайна обережність.

Падіння. Арипіпразол може спричинити сонливість, ортостатичну гіпотензію, моторну та сенсорну нестабільність, що можуть призвести до падінь. Слід дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів з більш високим ризиком, а також варто розглянути доцільність застосування більш низьких початкових доз препарату (наприклад, для пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів; див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження застосування арипіпразолу у вагітних жінок. Повідомлялось про вроджені аномалії, проте причинного зв'язку з арипіпразолом не можна було встановити. Дослідження на тваринах не виключають потенційний несприятливий вплив на внутрішньоутробний розвиток. Пацієнткам слід рекомендувати попереджати свого лікаря, якщо вони завагітніли або мають намір завагітніти, під час лікування арипіпразолом. Через недостатню інформацію щодо безпеки для людей і проблеми, виявлені під час репродуктивних досліджень на тваринах, цей лікарський засіб не слід застосовувати при вагітності, крім випадків, коли очікувана користь чітко виправдовує потенційний ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали антипсихотичні засоби (зокрема арипіпразол) протягом третього триместру вагітності, існує ризик виникнення побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни, які можуть бути різними за тяжкістю та тривалістю. Повідомлялось про ажитацію, гіпертензію, гіпотонію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес або проблеми з годуванням. Отже, новонароджені повинні перебувати під пильним наглядом.

Період годування груддю

Арипіпразол та його метаболіти проникають у грудне молоко. Рішення про припинення грудного годування або припинення / утримання від терапії арипіпразолом повинно бути прийняте з огляду на користь від грудного годування для дитини і користь терапії для жінки.

Фертильність

За даними досліджень репродуктивної токсичності, арипіпразол не погіршував фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Арипіпразол має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами у зв'язку з тим, що він може впливати на нервову систему та органи зору і спричиняти побічні реакції, такі як седація, сонливість, непритомність, розмитість зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози

Дорослі

Шизофренія. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Френорма становить 10 або 15 мг/добу з підтримуючою дозою 15 мг/добу 1 раз на добу. Приймати незалежно від вживання їжі.

Лікарський засіб Френорма ефективний в діапазоні дозування від 10 до 30 мг/добу. Покращена ефективність у дозах, що перевищують добову дозу 15 мг, не була продемонстрована, хоча

для окремих пацієнтів більш високі дози можуть бути корисними. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Френорма становить 15 мг 1 раз на добу. Приймати незалежно від вживання їжі. Застосовувати як монотерапію або у складі комбінованої терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Для окремих пацієнтів можуть бути корисними більш високі дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Запобігання новим маніакальним епізодам при біполярному розладі I типу. Для запобігання рецидивам маніакальних епізодів у пацієнтів, які отримують аripіпразол як монотерапію або у складі комбінованої терапії, лікування продовжувати у тій самій дозі. Коригування добової дози, в тому числі зниження дози, слід розглядати на основі клінічного стану.

Діти

Шизофренія у підлітків віком від 15 років. Рекомендована доза аripіпразолу становить 10 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Лікування слід розпочинати з 2 мг (використовуючи пероральний розчин аripіпразолу 1 мг/мл) протягом 2 днів, титрувати до 5 мг* протягом двох додаткових днів до досягнення рекомендованої добової дози 10 мг. За необхідності подальше збільшення дози слід проводити з кроком 5 мг*, не перевищуючи максимальну добову дозу 30 мг. Лікарський засіб Френорма ефективний у діапазоні дозування від 10 до 30 мг/добу. Покращена ефективність у дозах, що перевищують добову дозу 10 мг, не була продемонстрована, хоча для окремих пацієнтів більш високі дози можуть бути корисними. Аripіпразол не рекомендується застосовувати пацієнтам із шизофренією віком до 15 років через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років. Рекомендована доза аripіпразолу становить 10 мг один раз на добу незалежно від прийому їжі. Лікування слід розпочинати з 2 мг (використовуючи пероральний розчин аripіпразолу 1 мг/мл) протягом 2 днів, титрувати до 5 мг* протягом 2 додаткових днів до досягнення рекомендованої добової дози 10 мг. Тривалість лікування має обмежуватися мінімальним необхідним періодом для контролю симптомів і не повинна перевищувати 12 тижнів. Покращена ефективність у дозах, що перевищують добову дозу 10 мг, не була продемонстрована, а добова доза 30 мг пов'язана зі значно вищою частотою виникнення побічних реакцій, включаючи такі явища, як екстрапірамідні симптоми, сонливість, втома і збільшення маси тіла (див. розділ «Побічні реакції»). Тому дози, вищі за 10 мг/добу, слід застосовувати лише у виняткових випадках і під ретельним клінічним наглядом. Молодші пацієнти мають підвищений ризик виникнення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням аripіпразолу. Тому аripіпразол не рекомендується застосовувати пацієнтам віком до 13 років.

Дратівливість, пов'язана з аутизмом. Безпека та ефективність аripіпразолу у дітей та підлітків віком до 18 років ще не встановлені.

Тики, пов'язані з розладом Туретта. Безпеку та ефективність аripіпразолу у дітей та підлітків віком від 6 до 18 років ще не встановлено.

* Застосовувати препарати аripіпразолу у відповідному дозуванні.

Особливі популяції

Печінкова недостатність. Пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю корекція дозування не потрібна. Стосовно пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю наявних даних недостатньо для встановлення рекомендацій. Для таких пацієнтів дозування повинно здійснюватися з обережністю, особливо це стосується застосування максимальної добової дози 30 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Ниркова недостатність. Пацієнтам з нирковою недостатністю корекція дозування не потрібна.

Пацієнти літнього віку. Ефективність лікарського засобу Френорма при лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу у пацієнтів віком від 65 років не встановлена. З огляду на більшу чутливість цієї групи пацієнтів при наявності клінічних факторів слід розглянути зменшення початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать. Пацієнти жіночої статі не потребують корекції дозування порівняно з пацієнтами чоловічої статі (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Куріння. З огляду на метаболічний шлях арипіпразолу корекція дози для курців не потрібна (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Коригування дози через взаємодії

При одночасному призначенні з арипіпразолом сильнодіючих інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 дозу арипіпразолу потрібно зменшити. Після припинення застосування інгібітора CYP3A4 або CYP2D6 у складі комбінованої терапії дозу арипіпразолу необхідно збільшити (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному застосуванні з арипіпразолом сильнодіючих індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу потрібно збільшити. Після припинення застосування індуктора CYP3A4 в складі комбінованої терапії дозу арипіпразолу необхідно зменшити до рекомендованої дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти

Лікарський засіб Френорма призначати для лікування шизофренії у підлітків віком від 15 років і для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів біполярного розладу I типу у підлітків віком від 13 років протягом 12 тижнів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Лікування слід розпочинати з дози 2 мг (використовуючи пероральний розчин арипіпразолу 1 мг/мл).

Передозування

У дорослих пацієнтів описано випадки навмисного або випадкового гострого передозування арипіпразолом у дозі до 1260 мг без летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були: летаргія, підвищений артеріальний тиск, сонливість, тахікардія, нудота, блювання і діарея.

Окрім цього, були отримані дані про випадкове передозування виключно арипіпразолу (у дозі до 195 мг) у дітей, що не мало летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були: сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні симптоми.

Лікування передозування повинно включати підтримуючу терапію, забезпечення прохідності дихальних шляхів, оксигенотерапію, штучну вентиляцію легень, а також контроль симптомів. Слід брати до уваги можливість передозування кількома лікарськими засобами. Через це необхідно негайно розпочати контроль стану серцево-судинної системи, що повинен включати постійний ЕКГ-моніторинг для виявлення можливих аритмій.

Після підтвердженого або імовірного передозування арипіпразолом необхідний ретельний медичний нагляд і контроль за станом пацієнта до його відновлення.

Активоване вугілля (50 г), що застосовувалося через 1 годину після прийому арипіпразолу, знижувало C_{\max} арипіпразолу приблизно на 41 %, а AUC — приблизно на 51 %, що вказує на можливу ефективність активованого вугілля в лікуванні передозування.

Хоча інформація про вплив гемодіалізу на лікування передозування арипіпразолом відсутня, малоімовірно, щоб гемодіаліз міг бути корисним у лікуванні передозування, оскільки арипіпразол значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

Побічні реакції

Найчастішими побічними реакціями лікарського засобу були акатизія і нудота. Кожен із зазначених симптомів виникав більш ніж у 3 % пацієнтів, які приймали арипіпразол перорально.

Усі побічні реакції приведено за системами органів та частотою. Частота визначається за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Частота побічних реакцій, зареєстрованих у постмаркетинговий період застосування, не може бути оцінена, оскільки дані отримано зі спонтанних звітів. Тому частота цих побічних реакцій класифікується як невідома.

Системи органів	Часто	Нечасто	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія
З боку імунної системи			Алергічні реакції (наприклад, анафілактичні реакції; ангіоневротичний набряк, включно з набряком язика; набряк язика, набряк обличчя, свербіж або кропив'янка)
З боку ендокринної системи		Гіперпролактинемія, зниження рівня пролактину у крові	Діабетична гіперосмолярна кома, діабетичний кетоацидоз
З боку обміну речовин і харчування	Цукровий діабет	Гіперглікемія	Гіпонатріємія, анорексія
З боку психіки	Безсоння, неспокій, збудження	Депресія, гіперсексуальність	Спроби суїциду, суїцидальне мислення і скоєне самогубство (див. розділ «Особливості застосування»), патологічна пристрасть до азартних ігор, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, поріоманія, агресивність, збудження, нервозність
З боку нервової системи	Акатизія, екстрапірамідні порушення, тремор, головний біль, седативний ефект,	Пізня дискінезія, дистонія, синдром неспокійних ніг	ЗНС, великий судомний напад, серотоніновий синдром, порушення мовлення

	сонливість, запаморочення		
З боку органів зору	Розмитість зору	Диплопія, світлобоязнь	Окулогірний криз
З боку серця		Тахікардія	Раптовий летальний наслідок, піруетна шлуночкова тахікардія, шлуночкова аритмія, зупинка серцевої діяльності, брадикардія
З боку судин		Ортостатична гіпотензія	ВТЕ (включаючи легеневу емболію та тромбоз глибоких вен), гіпертензія, синкопе
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Гикавка	Аспіраційна пневмонія, ларингоспазм, ротоглотковий спазм
З боку травної системи	Запор, диспепсія, нудота, надмірне слиновиділення, блювання		Панкреатит, дисфагія, діарея, дискомфорт у ділянці шлунково-кишкового тракту
З боку печінки і жовчовивідних шляхів			Печінкова недостатність, гепатит, жовтяниця
З боку шкіри і підшкірних тканин			Висипання, реакції фоточутливості, алопеція, посилене потовиділення, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин			Рабдоміоліз міалгія, ригідність м'язів
З боку нирок і сечовивідних шляхів			Нетримання сечі, затримка сечовипускання
Вагітність, післяпологові і перинатальні стани			Синдром відміни препарату у новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

З боку статевих органів та молочних залоз			Пріапізм
Ускладнення загального характеру і реакції у місці введення	Втома		Порушення температурної регуляції (наприклад, гіпотермія, пірексія), біль у грудній клітці, периферичний набряк
Лабораторні дослідження			Зниження маси тіла, збільшення маси тіла, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня лужної фосфатази, подовження інтервалу QT, підвищення рівня глюкози крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, коливання рівня глюкози крові, підвищення рівня креатинфосфокінази

Опис окремих побічних реакцій

Дорослі

Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)

Шизофренія. У 52-тижневому контрольованому дослідженні у пацієнтів, які отримували арипіпразол, частота розвитку ЕПС, включаючи паркінсонізм, акатизію, дистонію та дискінезію, була нижчою (25,8 %) порівняно з пацієнтами, які отримували галоперидол (57,3 %). У тривалому 26-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні частота ЕПС була 19 % серед пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, та 13,1 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. В іншому 26-тижневому контрольованому дослідженні частота ЕПС була 14,8 % у пацієнтів, які отримували лікування арипіпразолом, і 15,1 % у пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу. У контрольованому 12-тижневому дослідженні частота ЕПС становила 23,5 % у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, і 53,3 % у пацієнтів, які отримували галоперидол. В іншому 12-тижневому дослідженні частота виникнення ЕПС становила 26,6 % у пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 17,6 % у пацієнтів, які отримували літій. У довготривалій 26-тижневій фазі тестування плацебоконтрольованого дослідження частота ЕПС становила 18,2 % у пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 15,7 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

Акатизія

У плацебоконтрольованих дослідженнях частота акатизії у пацієнтів з біполярним розладом становила 12,1 % при лікуванні арипіпразолом та 3,2 % у групі плацебо. У пацієнтів, які страждають на шизофренію, частота акатизії становила 6,2 % при застосуванні арипіпразолу та 3,0 % у групі плацебо.

Дистонія

Класовий ефект: симптоми дистонії, тривалого патологічного скорочення груп м'язів, можуть з'явитися у схильних до цього пацієнтів протягом перших кількох днів лікування. Дистонічні симптоми включають: спазм м'язів шиї, що іноді прогресує до стискання горла, ускладнене ковтання, утруднене дихання та/або випинання язика. Хоча ці симптоми можуть виникати при низьких дозах, вони трапляються частіше та з більшою тяжкістю при застосуванні більш високих доз антипсихотичних препаратів першого покоління. Підвищений ризик гострої дистонії спостерігається у чоловіків та пацієнтів молодших вікових груп.

Пролактин

У клінічних випробуваннях за схваленими показаннями та у постмаркетингових спостереженнях були випадки як збільшення, так і зменшення рівня пролактину в сироватці крові порівняно з початковим рівнем.

Лабораторні показники

Порівняння лабораторних параметрів у пацієнтів, які отримували арипіпразол і плацебо, не виявило потенційно клінічно значущих відмінностей. Підвищення рівня креатинфосфокінази, зазвичай мінущі та безсимптомні, спостерігалися у 3,5 % пацієнтів, які отримували арипіпразол, у групі плацебо цей показник становив 2,0 %.

Пацієнти дитячого віку

Шизофренія у підлітків віком від 15 років

У короткотривалому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні, в якому брали участь 302 підлітки (віком від 13 до 17 років) із шизофренією, частота та тип побічних реакцій були подібними до таких у дорослих, за винятком нижченаведених реакцій, що частіше спостерігалися у підлітків, ніж у дорослих, які отримували арипіпразол (частіше, ніж плацебо). До таких реакцій належать сонливість / седативна дія та екстрапірамідні розлади (дуже часто), а також сухість у роті, підвищений апетит, ортостатична гіпотензія (часто).

Профіль безпеки лікарського засобу, визначений у 26-тижневому відкритому дослідженні, був схожий із профілем безпеки, визначеним у короткостроковому плацебоконтрольованому дослідженні.

Профіль безпеки, визначений у довгостроковому подвійно сліпому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні, також був аналогічним, за винятком таких побічних реакцій, які виникали часто і частіше спостерігалися у дітей і підлітків, порівняно з групою, яка одержувала плацебо: зниження маси тіла, підвищення рівня інсуліну в крові, аритмія і лейкопенія (часто).

В об'єднаній групі підлітків із шизофренією у віці 13–17 років при експозиції лікарського засобу до 2 років частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 29,5 % і 48,3 % відповідно.

У підлітків із шизофренією у віці 13–17 років, які отримували від 5 до 30 мг арипіпразолу протягом періоду до 72 місяців, частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 25,6 % і 45,0 % відповідно.

У двох клінічних дослідженнях з участю підлітків (у віці 13–17 років) із шизофренією і біполярним розладом, які отримували арипіпразол, частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 37,0 % і 59,4 % відповідно.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років

Частота та тип побічних реакцій у підлітків із біполярним розладом I типу були подібними до таких у дорослих, за винятком таких побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$) — сонливість

(23,0 %), екстрапірамідні розлади (18,4 %), акатизія (16,0 %) та втома (11,8 %); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) — біль у верхній частині живота, підвищене серцебиття, збільшення маси тіла, підвищення апетиту, посмикування м'язів та дискінезія.

Побічні реакції, які, можливо, є дозозалежними: екстрапірамідні розлади (частота розвитку при застосуванні арипіпразолу в дозі 10 мг — 9,1 %, 30 мг — 28,8 %, при застосуванні плацебо — 1,7 %); акатизія (частота розвитку при застосуванні арипіпразолу 10 мг — 12,1 %, 30 мг — 20,3 %, плацебо — 1,7 %).

Середнє значення зміни маси тіла у підлітків з біполярним розладом I типу на 12-му та 30-му тижні лікування арипіпразолом становило 2,4 кг та 5,8 кг, а в групі плацебо — 0,2 кг та 2,3 кг відповідно.

У педіатричній популяції частіше спостерігали сонливість та втому у пацієнтів з біполярним розладом порівняно з шизофренією.

У педіатричних пацієнтів віком 10–17 років при експозиції лікарського засобу до 30 тижнів частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 28,0 % і 53,3 % відповідно.

Патологічна пристрасть до азартних ігор та інші розлади контролю імпульсної поведінки

Патологічна пристрасть до азартних ігор, гіперсексуальність, непереборний потяг до покупок, переїдання або неконтрольований потяг до їжі можуть виникати у пацієнтів, які приймають арипіпразол.

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. 2 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 або 6, або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.

Дата останнього перегляду. 12.01.2026