

# Farmakokinetické aspekty léčby dlouhodobě působícími antipsychotiky a specifika preparátů 1. generace

**MUDr. Martin Hýža, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Tomáš Skřont<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Oddělení psychiatrické, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Katedra klinických neurověd, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Dlouhodobě působící injekční antipsychotika překonávají několik problémů spojených s dlouhodobou léčbou pacientů se schizofrenií, zejména problém časté non-adherence. V léčbě schizofrenie se používají už téměř 60 let. Ve srovnání s p. o. preparáty však mají jiné principy farmakokinetiky; její dynamika je dána zejména mírou vstřebávání z místa vpichu. Při prostém přepočtu ekvivalentní dávky je riziko poklesu plazmatické hladiny se zvýšeným rizikem relapsu; řešením je p. o. suplementace nebo schémata tzv. rychlé titrace. Při převodu a titraci dávky je výhodné použít TDM. V České republice jsou k dispozici 4 zástupci antipsychotik 1. generace ve formě LAI. Jednotlivé látky se liší svými farmakokinetickými parametry i doporučenými schématy suplementace nebo rychlé titrace.

**Klíčová slova:** antipsychotika, dlouhodobě působící injekce, farmakokinetika, schizofrenie, titrace, plazmatické hladiny.

## Pharmacokinetic aspects of the treatment with long-acting injectable antipsychotics and specific features of the first generation preparations

Long acting injectable antipsychotics overcome few troubles related to long term treatment of patients with schizophrenia, especially the frequent non-adherence. They are used in the treatment of schizophrenia for almost 60 years. Compared to per os drug forms, the principles of pharmacokinetics are different. Its dynamics is led by the amount of a drug released from the site of application. Using the simple conversion of equivalent dose is burdened with a risk of plasma level decline and resulting increased risk of relapse; to overcome this, using of per os supplementation or loading patterns is recommended. The use of TDM is advantageous during switch and a dose titration. In the Czech Republic, four drugs are available from the group of first generation antipsychotics in the form of long acting injections. Individual drugs differ in their pharmacokinetic parameters and the recommended patterns of supplementation or loading.

**Key words:** antipsychotics, long acting injections, pharmacokinetics, schizophrenia, titration, plasma levels.

## Úvod

Antipsychotika jsou základním prvkem v managementu péče o pacienty se schizofrenií. Pokračovací a udržovací fáze léčby jsou zatíženy vysokou mírou non-adherence, a to

jak v případě prvních epizod, tak chronických pacientů. Přerušování léčby bylo spojeno s relapsy symptomů a zvýšeným rizikem hospitalizací (1). Problém non-adherence je přitom ze strany lékařů výrazně podhodnocován (2). Jednou

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2025;26(2):71-74

<https://doi.org/10.36290/psy.2025.013>

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 27. 3. 2025

**MUDr. Martin Hýža, Ph.D.**

[martin.hyza@fno.cz](mailto:martin.hyza@fno.cz)

z možností, jak překonat problém vysazování a/ nebo nepravidelného užívání antipsychotik, je použití lékové formy s prodlouženým uvolňováním – dlouhodobě působící injekce (LAIs), ve starší literatuře (a v názvu přípravků) tzv. depota. Data z metaanalýz ukazují, že LAIs redukuje riziko relapsu ve srovnání s p. o. preparáty (3) a naturalistické studie prokázaly redukci psychopatie, relapsů, hospitalizací a rizika mortality při léčbě LAIs (1). Přitom je obecná shoda na jejich nedostatečném využití z různých důvodů; průzkum mezi psychiatry v Kanadě ukázal, že jedním z nich je i nejistota nebo nedostatek znalostí ohledně LAIs (4).

Základem úspěšné pokračovací a udržovací léčby schizofrenie je zajištění dostatečné okupance D2 receptoru. Ta přímo závisí na efektivní plazmatické hladině léčiva (5), která je podmíněna správným použitím antipsychotik. Z hlediska farmakokinetiky se antipsychotika ve formě LAIs značně liší od svých protějšků ve formě p. o. Mají řadu specifik, kterým se věnuje následující text.

## Farmakokinetika LAIs

Farmakokinetika je definována jako vlastnosti látky týkající se její absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace. Farmakokinetická specifika LAIs se týkají hlavně rychlosti absorpce; v důsledku ovlivňují účinnost i frekvenci a závažnost nežádoucích účinků. Rychlost absorpce má vliv na rychlost nástupu účinku (vyjádřeno pomocí času nástupu maximální plazmatické hladiny –  $t_{max}$ ) a délku působení (vyjádřené pomocí biologického poločasu –  $t_{1/2}$ ).

Porozumění farmakokinetickým charakteristikám a jejich klinickému významu je zásadní pro správný výběr LAI, dávkování a způsob podání. Znalost farmakokinetiky je nutná zejména při rozhodování o potřebě p. o. suplementace při zahájení léčby a volbě titračního schématu; je důležité vědět, za jak dlouho bude dosaženo rovnovážného stavu, kdy poklesnou plazmatické hladiny po poslední injekci, za jak dlouho se klinicky projeví zvýšení nebo snížení dávky atd.

V případě orálních antipsychotik jsou rychlost a rozsah absorpce ovlivněny mnoha faktory: rozpustnost, citlivost k enzymatickým reakcím, pH v žaludku, interakce s jinými léky nebo s jídlem. Dostupnost léčiva ovlivňuje „first-pass effect“, tj. průchod játry před vstupem do systémové cirkulace.

Farmakokinetika LAIs tyto proměnné do značné míry překonává. Jejich biologický poločas je dán rychlostí uvolňování z aplikovaného místa, nikoliv rychlostí metabolismu, mluví se o tzv. „flip-flop“ kinetice (1). V případě LAIs tedy používáme termín „zdánlivý“ biologický poločas („apparent“ v anglické literatuře). V dalším textu, není-li specifikováno, se jedná právě o tento pojem. Rychlost uvolňování z místa vpichu určuje, jak dlouho bude léčivo přítomno v těle: všechna antipsychotika dostupná jako LAIs mají v p. o. formě biologický poločas nejvýše 1–2 dny; zdánlivý biologický poločas po opakované aplikaci LAI pak trvá 14–27 dní. Rovnovážného stavu je obvykle dosaženo po 4–5násobku tohoto zdánlivého biologického poločasu. Maximální plazmatické koncentrace po první aplikaci postupně stoupají, nejvyšší hodnoty dosahují po 5. nebo 6. aplikaci, přičemž ale rozdíly v těchto maximálních hladinách mohou být několikanásobné (6). Rychlá titrace (tzv. „loading“) umožňuje dosažení rovnovážného stavu dříve; doporučením u jednotlivých antipsychotik 1. generace se věnuje další text. Rychlá titrace je zde ale také spojena s rizikem rozvoje EPS, zvláště v případě flufenazin dekanoátu z důvodu vysokých plazmatických hladin v prvních 8–24 hodinách po aplikaci. Není-li možná rychlá titrace, je nutná p. o. suplementace, nejlépe stejným preparátem.

LAIs jsou aplikována intramuskulárně (event. subkutánně – alternativa u flufenazin dekanoátu a u nás nedostupný risperidon polymer). Léčivo je pak pomalu absorbováno z místa aplikace do cirkulace. Rychlost absorpce je ovlivněna vlastnostmi látky jako je rozpustnost ve vodě, vlastnostmi vehikula a také proměnnými na straně pacienta, jako je hmotnost, množství podkožního tuku a vaskularizace v místě aplikace (1). Pomalejší absorpce vede k menšímu (ve srovnání s p. o. formou) kolísání mezi maximální ( $c_{max}$ ) a nejnižší ( $c_{min}$ ) plazmatickou hladinou, což je klinicky výhodné – snižuje riziko nízkých (neúčinných) i příliš vysokých (spojených s nežádoucími účinky) hladin. Poměr  $c_{max} : c_{min}$  se však v rámci LAIs liší: nejvyšší je v případě olanzapin palmoátu  $1 \times$  měsíčně (4,00), následuje zyklopentixol dekanoát (3,16) a haloperidol dekanoát (2,60). Žádoucího poměru  $< 2$  pak dosahují všechna ostatní LAIs (1).

K výpočtu ekvivalentní dávky nelze z uvedených důvodů jednoduše násobit denní dávku antipsychotika v p. o. formě; jsou definovány

ekvivalenty pro jednotlivé preparáty vycházející z farmakokinetických studií. Meyer (2) přesto doporučuje užití plazmatické hladiny, pokud je to možné, k přesnějšímu převodu. Předepsaná dávka je totiž jen slabým ukazatelem skutečné expozice, jelikož většina pacientů se schizofrenií je jen částečně adherentní (např. (7)). Odběr plazmatických hladin tedy může posloužit nejen k vysvětlení nedostatečné responze, ale může být i základem pro dávkování LAI. Pomocí známého poměru hladiny (koncentrace) : dávce (C/D ratio) vypočteme skutečnou expozici antipsychotiku a z ní pak odvodíme ekvivalentní dávku LAI. Meyer (2) rovněž doporučuje odběry plazmatických hladin nejméně v prvním roce po nasazení LAI z důvodu event. úpravy dávek, zejména pokud jsou předchozí data o dobře tolerovaných a efektivních hladinách na p. o. medikaci. Po nasycení tkáňových kompartmentů mohou i po dosažení stabilizovaného stavu plazmatické hladiny mírně narůstat (8). V případě LAIs se provádí odběr minimální plazmatické hladiny těsně před další aplikací nebo nejvýše o 72 hodin dříve (8).

Dlouhodobě působící injekce slouží k léčbě schizofrenie téměř 60 let, první zástupci byli vyvinuti už v letech 1966 (flufenazin enantát) a 1968 (flufenazin dekanoát) (9). Vývoj LAIs proběhl ve třech fázích: první byly s olejovým základem (AP1G), pak přišla technologie mikrosfér (risperidon) a nakonec krystalů (paliperidon, olanzapin, aripiprazol). Jednotlivé generace se liší zahájením a kinetikou uvolňování. Olejové injekce mají obecně pomalý nástup účinku a dlouhý čas do dosažení rovnovážného stavu, risperidon mikrosféry má definovanou doporučenou délku p. o. suplementace (3 týdny), oproti tomu LAIs vyvinuté na technologii krystalů (olanzapin, paliperidon a aripiprazol) mají efektivní uvolňování a nastaví účinné hladiny ihned po aplikaci. Olejové injekce standardně vykazují mírný vrchol plazmatické hladiny po cca 7 dnech (6), k dosažení rovnovážného stavu však potřebují několik měsíců. Až vlastnosti krystalických LAIs tudíž otevírají možnost jejich použití také v akutní fázi léčby. Olejové injekce mají také širokou variabilitu intra- i interindividuální, a tím pádem optimalizace jejich klinického užití je náročnější; risperidon mikrosféry má unikátní kinetiku, která je mnohem více předvídatelná a konečně krystalické injekce poskytují klinicky efektivní hladiny od prvního dne po aplikaci

a mají dobře definované farmakokinetické profily (10).

Antipsychotika 1. generace ve formě LAIs jsou chemicky estery mateřské látky s mastnou kyselinou s dlouhým řetězcem, klasicky bývá použita kyselina dekanová. Po esterifikaci se antipsychotikum stane rozpustným v tucích, takže může být rozpuštěno v olejovém základu – sezamovém, kokosovém nebo Viscoleo (syntetický rostlinný olej). Po aplikaci do svalů ester pomalu opouští olej z rezervoáru. Aktivní hydrofilní složka (antipsychotikum) pak směřuje do intersticiální tekutiny a olejové „konce“ se orientují k sobě v olejové globuli. To zajišťuje, že uvolňování esteru z místa aplikace je pomalé a vede k dlouhému biologickému poločasu LAI.

V současné době je k dispozici 8 různých antipsychotik vyráběných ve formě LAIs: čtyři z první a čtyři z druhé generace. V dalším textu se věnujeme farmakokinetickým specifikům jednotlivých antipsychotik 1. generace ve formě LAIs (1), parametry jsou přehledně shrnuty v tabulce 1.

## Flupentixol dekanóat

Antipsychotikum z thioxantenové skupiny. LAI forma obsahuje pouze cis-izomer (aktivní enantiomer; pozor při interpretaci výsledku TDM) vázaný na ester kyseliny dekanové ve vehikulu z kokosového oleje. Ester je v místě aplikace rychle hydrolyzován, čímž uvolňuje aktivní složku. Depotní vlastnosti tak závisí na pomalém uvolňování esteru z olejového vehikula (11). Flupentixol dekanóat je aplikován jako intramuskulární injekce do m. gluteus. Biologický poločas je 17,3 dnů, ale je uváděna velká variabilita (5,3–112,6 dnů) související s nepravidel-

ným uvolňováním esteru z olejového vehikula. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo za 4–10 dnů po aplikaci. Rovnovážný stav pak nastává asi po 3 měsících. Iniciální i udržovací dávka je pro většinu pacientů 20–40 mg každé 2–4 týdny (12), ale je evidence o účinnosti i nízkých dávkách (10 mg jednou za 2 týdny) (13). Doporučuje se p. o. suplementace v prvním týdnu po první injekci v nižších dávkách. Flupentixol je metabolizován sulfoxidací, není tedy zatížen interakcemi spojenými s cytochromem P450. Ekvivalent orální dávky 10 mg/d odpovídá dávce flupentixol dekanóatu 40 mg každé 2 týdny (11). Při převodu z p. o. flupentixolu tedy podáme čtyřnásobek denní dávky jednou za 2 týdny nebo osminásobek 1x za 4 týdny.

## Flufenazin dekanóat

Klasické antipsychotikum z fenothiazinové skupiny. LAI forma byla vyvinuta vazbou esteru rozpuštěného v sezamovém oleji. Preferenčně má být aplikován intramuskulárně do gluteální oblasti, ale je možné i subkutánní podání (14, 15).

Flufenazin dekanóat má nezvyklý farmakologický profil v rámci skupiny FGAs: maxima plazmatických koncentrací je dosaženo do 24 hodin od aplikace. To může být výhodou v managementu akutních nebo subakutních stavů, ale přináší i zvýšené riziko EPS v prvních 48 hodinách (16).

Biologický poločas je 7–10 dnů (14 dnů podle (8)). Je extenzivně metabolizován játry. Doporučená dávka je 12,5–25 mg každé 2–3 týdny pro většinu pacientů. SmPC (14) uvádí, že injekce stačí na 4 (u některých pacientů až 6) týdnů. Ve studii byly i velmi malé dávky 1,25–5 mg jednou za 2 týdny účinné v prevenci relapsu (17). Maximální jednorázová dávka je 100 mg. Ekvivalentem orální

dávky 20 mg/d (v ČR není dostupný) je ve formě LAI 25 mg každé 3 týdny. Ereshefsky et al. (6) uvádí, že rychlá titrace podáváním flufenazin dekanóatu 50 mg 1x týdně vedla k dosažení rovnovážného stavu po asi 10 týdnech. V modelu pak rychlejší titrace dávkou 50 mg týdně vedla po 4 týdnech k dosažení podobných plazmatických hladin (okolo 2 ng/mL) jako by v případě podávání jednou za 2 týdny nastalo až po 12 týdnech (18). V novější práci je uvedeno doporučení aplikovat 50 mg po 1 týdnu celkem 3x k dosažení hladiny těsně nad dolní hranici TRR (1,09 ng/mL). Udržovací dávky začínají 2 týdny po třetí loadovací injekci a dávka 25 mg co 2 týdny pak vede k cílovým hladinám okolo 1,0–1,2 ng/mL (8).

## Haloperidol dekanóat

LAI forma prvního butyrofenonu byla vytvořena jako ester kyseliny dekanové ve vehikulu ze sezamového oleje. Má být podáván do gluteální oblasti (19), ale Correll et al. (1) uvádí i možnost deltoidní aplikace. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo za 7 (rozptyl 3–9) dnů, biologický poločas je asi 3 týdny (20). Rovnovážného stavu je dosaženo po 3. injekci nebo po 3 měsících. Plazmatické hladiny při převodu na depotní formu v intervalu co 4 týdny odpovídají 10–20násobku denní dávky podávané p. o. Z důvodu pomalé titrace dávky a dlouhého času do dosažení rovnovážného stavu může být užitečná úvodní suplementace p. o. (21) po dobu 2–4 (až 6) týdnů (22). Udržovací dávka pak obvykle odpovídá 10–15násobku předchozí denní dávky p. o. Doporučený interval aplikací je 4 týdny. Má se začínat dávkou 50 mg, tuto lze zvyšovat každé 4 týdny o 50 mg až na maximálních 300 mg (dle Meyera (2) až 400 mg) každé 4 týdny. Do jednoho

**Tab. 1.** Farmakokinetické charakteristiky dlouhodobě působících antipsychotik 1. generace

|                               | Obvyklé dávkování          | Suplementace p. o.                               | Ekvivalent p. o. dávky                                          | Zdánlivý biologický poločas  | Doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace | Doba do dosažení rovnovážného stavu                       |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Flupentixol dekanóat</b>   | 20–40 mg každé 2–4 týdny   | V prvním týdnu nižší dávkou p. o.                | 4násobek denní dávky 1x za 2 týdny nebo 8násobek 1x za 4 týdny  | 17,3 dne (rozmezí 5,3–112,6) | 4–10 dnů                                           | 3 měsíce                                                  |
| <b>Flufenazin dekanóat</b>    | 12,5–25 mg každé 2–3 týdny | Ne                                               | 20 mg/d p. o. odpovídá aplikaci 25 mg každé 3 týdny             | 7–10 (14) dnů                | 7–36 hodin                                         | Nejdříve po 10 týdnech v závislosti na intervalu aplikací |
| <b>Haloperidol dekanóat</b>   | 50–300 mg každé 4 týdny    | 2–4 týdny nižší dávkou podle titračního schématu | 10–20násobek denní dávky při aplikaci 1x za 4 týdny             | 3 týdny                      | 7 (3–9) dnů                                        | 3 měsíce                                                  |
| <b>Zuklopentixol dekanóat</b> | 200–400 mg každé 2–4 týdny | V prvním týdnu nižší dávkou p. o.                | 8násobek denní dávky 1x za 2 týdny nebo 16násobek 1x za 4 týdny | 19 dnů                       | 3–7 dnů                                            | —                                                         |

místa se nemá aplikovat více než 3 ml, tj. 150 mg; vyšší dávky je tudíž nutné rozdělit a aplikovat jednou za 2 týdny. Haloperidol je substrátem subtypů 3A4 a 2D6 cytochromu P450.

Literatura uvádí několik možností rychlé titrace. Lze aplikovat injekce 1x týdně po 6 týdnech, kdy plazmatické hladiny vzrostou 4násobně (6). Ve studii mělo podání 20násobku původní dávky p. o. v prvním měsíci, rozdělené do 2 dávek, lepší výsledky oproti nižším dávkám, byť se suplementací p. o. (23). Jiná studie rychlé titrace použila aplikace 100 mg 4x po 1 týdně, dále 2 injekce v týdnu 6 a 8 a následně jednou měsíčně (24). I tak může být užitečná suplementace menší dávkou (5 mg/d) v prvních 1–2 týdnech. Novější studie ukázala účinnost udržovací dávky 75 mg měsíčně po iniciální titraci dvěma dávkami po 50 mg aplikovaných po 1 týdně (25). Při možnosti p. o. suplementace je možné aplikovat 20násobek p. o. dávky v prvním měsíci rozděleně ve 2 injekcích a suplementovat p. o. 2–4 týdny. Dva týdny po druhé loadovací injekci už pokračujeme s udržovací dávkou (2). Konečně jednoduché recentní doporučení bez nutné suplementace uvádí aplikaci 3 injekcí po týdnu v dávce 10násobné původní denní dávce. Po 3. injekci je hladina srovnatelná jako na p. o. me-

dikaci, pokračujeme udržovací dávkou 2 týdny po 3. injekci ve 20násobné dávce (8).

Nově od února 2025 je depotní forma haloperidolu v ČR nedostupná, firma oznámila ukončení její výroby. Odborná společnost na webových stránkách zveřejnila možnosti náhrady (jiná LAls první generace, risperidon mikrosféry nebo paliperidon palmitát) i návod jak zažádat o mimořádnou úhradu neregistrovaného léčivého přípravku (např. portugalského Haldol Decanoato) (26).

## Zuklopentixol dekanóat

Další klasické antipsychotikum z thioxantennové skupiny, cis-izomer (aktivní enantiomer) klopentixolu. Byl vyvinut esterifikací a rozpuštěním ve vehikulu z kokosového oleje. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo během 3–7 dnů a biologický poločas je 19 dnů (27). Není stanoven specifický režim při nasazování léčby. Ekvivalentní dávky při převodu z p. o. formy se pohybují mezi 20–75 mg denně (p. o.) na 100–400 mg každé 2 týdny (i. m.), tedy osminásobek denní dávky jednou za dva týdny nebo šestnáctinásobek jednou za 4 týdny; v prvním týdnu je doporučena suplementace p. o. v nižší dávce (28). Obvyklá udržovací dávka je 200–400 mg každé 2–4 týdny. Podobně jako u haloperidolu

je doporučeno rozdělit injekci o objemu vyšším než 2 ml na 2 aplikace. Lze také převádět ze semidepotní formy (zuklopentixol acetát), v tom případě aplikujeme současně s poslední injekcí 200–400 mg zuklopentixol dekanóatu (obě formy lze smísit v jedné injekční stříkačce). Zuklopentixol je metabolizován izoenzymy CYP2D6 a CYP3A4.

## Závěr

LAI antipsychotika překonávají problém skryté non-adherence u pacientů se schizofrenií. Prokazatelně snižují počty relapsů a hospitalizací, ale vyloučením pseudorezistence snižují i nadměrnou polyfarmacii s průvodními riziky. Menší kolísání plazmatických hladin přináší lepší účinnost i snášenlivost. Z podstaty mají specifickou farmakokinetiku, přičemž jejich nasazování se v praxi často děje už v akutní nebo subakutní fázi léčby. Znalost dynamiky vývoje plazmatických hladin při nasazování je tak nutná k zajištění potřebné okupance D2 receptoru a tím účinné léčby. Olejové injekce (antipsychotik 1. generace) mají pomalejší nástup a větší variabilitu plazmatických hladin, jejich titrace je tudíž náročnější. Výhodné bývá použití TDM, je-li dostupné. Přes četné limity mají LAI antipsychotika 1. generace stále nezastupitelnou úlohu v léčbě pacientů se schizofrenií.

## LITERATURA

- Correll CU, Kim E, Sliwa JK, et al. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 14];35(1):39–59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873121/>.
- Meyer JM. Converting oral to long-acting injectable antipsychotics: a guide for the perplexed. *CNS Spectr*. 2017 Dec;22(12):14–28.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011 Apr;127(1–3):83–92.
- Iyer S, Banks N, Roy MA, et al. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part II—physician perspectives. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatry*. 2013 May;58(5 Suppl 1):235–95.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1–02):9–62.
- Ereshefsky L, Saklad SR, Jann MW, et al. Future of depot neuroleptic therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *J Clin Psychiatry*. 1984 May;45(5 Pt 2):50–9.
- Remington G, Teo C, Mann S, et al. Examining levels of antipsychotic adherence to better understand nonadherence. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Apr;33(2):261–3.
- Meyer JM. The Clinical Use of Antipsychotic Plasma Levels. New edition. Cambridge New York, NY: Cambridge University Press; 2021. 404 p.
- Crocq MA. [A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia]. *L'Encephale*. 2015 Feb;41(1):84–92.
- Haddad P, Lambert T, Lauriello J, editors. Antipsychotic

- Long-acting Injections. 2<sup>nd</sup> edition. Oxford: Oxford University Press; 2016. 400 p.
- Jørgensen A, Andersen J, Bjørndal N, et al. Serum concentrations of cis(Z)-flupentixol and prolactin in chronic schizophrenic patients treated with flupentixol and cis(Z)-flupentixol decanoate. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;77(1):58–65.
- Fluanxol Depot, Souhrn údajů o přípravku, 2020.
- Bailey L, Taylor D. Estimating the optimal dose of flupentixol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia—a systematic review of the literature. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2019 [cited 2025 Feb 14];236(11):3081–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6828621/>
- Afluditen, Souhrn údajů o přípravku, 2018.
- Gelenberg AJ. Significant greater loss of medication from the injection site when fluphenazine (Prolixin) decanoate was injected intramuscularly as contrasted with subcutaneously. *J Clin Psychiatry*. 1987 Oct;48(10):425.
- Wistedt B. A comparative trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1986 Jul;1 Suppl 1:15–23.
- Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, et al. Low dose fluphenazine decanoate in maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1979 Dec;1(3):341–8.
- Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. *CNS Spectr*. 2013 Dec;18 Suppl 1:58–67; quiz 68.
- Haloperidol Decanoat-Richter, Souhrn údajů o přípravku, 2019.
- Reyntjens AJ, Heykants JJ, Woestenborghs RJ, et al. Pharmacokinetics of haloperidol decanoate. A 2-year follow-up. *Int Pharmacopsychiatry*. 1982;17(4):238–46.

- Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, et al. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Feb 15];4(5):198–219. Available from: <https://doi.org/10.1177/2045125314540297>.
- Wei FC, Jann MW, Lin HN, et al. A practical loading dose method for converting schizophrenic patients from oral to depot haloperidol therapy. *J Clin Psychiatry*. 1996 Jul;57(7):298–302.
- Ereshefsky L, Toney G, Saklad SR, et al. A loading-dose strategy for converting from oral to depot haloperidol. *Hosp Community Psychiatry*. 1993 Dec;44(12):1155–61.
- Jann MW, Wei FC, Lin HN, et al. Haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations after a loading dose regimen with haloperidol decanoate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996 Jan;20(1):73–86.
- McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, et al. Effectiveness of Paliperidone Palmitate vs Haloperidol Decanoate for Maintenance Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2014 May 21 [cited 2025 Feb 17];311(19):1978–87. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4310>.
- Ukončení výroby přípravku HALOPERIDOL DEKANOÁT a možnosti náhrady [Internet]. [cited 2025 Mar 27]. Available from: <https://www.psychiatrie.cz/deni/lekova-politika/farmaceuticke-novinky/3834-ukonceni-vyroby-pripravku-haloperidol-dekanoat-a-moznosti-nahrady>.
- Viala A, Ba B, Durand A, et al. Comparative study of the pharmacokinetics of zuclopenthixol decanoate and fluphenazine decanoate. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988;94(3):293–7.
- Cisordinol Depot, Souhrn údajů o přípravku, 2019.