Farmakokinetické aspekty dlouhodobě působících antipsychotik 2. generace

MUDr. Martin Hýža, Ph.D.[1,2], MUDr. Tomáš Skřont[1,2]
[1]Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava
[2]Katedra klinických neurověd, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Dlouhodobě působící injekční antipsychotika druhé generace postupně doplňují portfolio přípravků k léčbě schizofrenie. První preparát (risperidon mikrosféry) byl schválen FDA už v roce 2003, poslední (aripiprazol monohydrát 1× za 2 měsíce) až v loňském roce. Výhodou oproti první generaci je zejména lepší snášenlivost, ale i možnost ovlivnění afektivních a dalších příznaků. Nově pak jsou dostupné i preparáty s delším intervalem aplikací (2 nebo 3 měsíce). LAI antipsychotika 2. generace mají lépe definované farmakokinetické profily a většinou nevyžadují p. o. suplementaci, což posouvá možnosti jejich použití do časnějších fází léčby psychotických epizod. V současné době je v ČR k dispozici celkem 6 preparátů, které se vzájemně liší technologií výroby LAI formy. Článek shrnuje farmakokinetická specifika jednotlivých preparátů.

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

Pharmacokinetic aspects of the second generation long acting injectable antipsychotics

Second generation long acting injectable antipsychotics supply gradually the portfolio of the agents available for the treatment of schizophrenia. The first preparation (risperidon microspheres) has been approved by FDA already in 2003, the last one (aripiprazol monohydrate once in two months) even in the last year. Compared to the first generation their great advantage is in better tolerability and the potential to improve affective symptoms among others. Recently new preparations with longer interval (2 or 3 months) have been introduced. Second generation LAI antipsychotics are characterized with more precisely defined pharmacokinetic profiles and mostly they don´t require p. o. supplementation. These properties shift the potential use towards earlier phases of treatment of psychotic episodes. Currently 6 types of atypical LAI antipsychotics are available which differ in technology of manufacturing. The presented article summarizes the characteristics of individual preparations.

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

Úvod

Antipsychotika 2. generace, častěji nazývaná atypická z důvodu menšího výskytu (dříve běžných, „typických") motorických nežádoucích účinků, jsou první volbou při léčbě pacientů se schizofrenií, s jinými psychotickými poruchami a přídatnou léčbou v řadě dalších situací. Oproti první generaci mají několik výhod, zejména z hlediska snášenlivosti. V návaznosti na uvádění p. o. forem na trh od 90. let 20. století začal také vývoj dlouhodobě působících – LAI (long acting injectables) forem; z důvodu absence

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2025;26(3):151-155
https://doi.org/10.36290/psy.2025.025
Článek přijat redakcí: 15. 3. 2025
Článek přijat k tisku: 30. 6. 2025

MUDr. Martin Hýža, Ph.D.
martin.hyza@fno.cz

hydroxylové skupiny v molekule však nebyla možná klasická technologie používaná u 1. generace, tedy esterifikace s mastnými kyselinami a mísení s rostlinnými oleji. Historicky prvním se tak stal risperidon využívající technologii mikrosfér (2003), následoval olanzapin pamoát a paliperidon palmitát (2009) a konečně aripiprazol monohydrát (2013). Další vývoj pak přinesl formy s možností aplikace 1× za 2, 3 nebo dokonce 6 měsíců.

Na rozdíl od antipsychotik 1. generace bylo v případě atypických preparátů využito několika nových technologií. Léčiva jsou aplikována jako suspenze; v závislosti na hydrolytické stabilitě jsou přímo připraveny k použití („ready-to-use") (paliperidon palmitát, risperidon mikrosféry) nebo jsou dodávány jako lyofilizovaný prášek a rozpouštědlo pro rekonstituci (aripiprazol monohydrát, olanzapin pamoát). Ve srovnání se staršími olejovými injekcemi (antipsychotika 1. generace) jsou novější vodné roztoky spojeny s méně častou a méně závažnou bolestí v místě vpichu (1).

V případě LAI antipsychotik druhé generace se více zdůrazňuje význam místa aplikace. Intramuskulární injekci lze aplikovat buďto do m. gluteus, nebo m. deltoideus. Uvolňování léčiva z místa vpichu je závislé na krevním průtoku daným svalem. Ten byl ve studii se zdravými dobrovolníky o 19 % vyšší v m. deltoideus oproti m. gluteus (2). Proto mají být první dvě aplikace paliperidon palmitátu aplikovány do m. deltoideus; olanzapin pamoát a aripiprazol monohydrát 960 mg a 720 mg výhradně do m. gluteus; v ostatních případech na místě aplikace tolik nezáleží, v jednotlivých případech ale mohou být klinicky významné (1) – tehdy je vhodné kontrolovat plazmatické hladiny.

Obecným farmakokinetickým charakteristikám LAI antipsychotik se věnuje první díl článku (33). V ČR jsou k dispozici celkem 4 atypická antipsychotika ve formě LAIs; pokud připočteme formy s délkou intervalu aplikací delší než 1 měsíc, pak máme dohromady 6 preparátů, o kterých jednotlivě pojednává následující text. Farmakokinetické parametry pak přehledně zobrazuje tabulka 1.

Upozorňujeme na zvláštnost termínu biologický poločas, který je zde odvozen od rychlosti absorpce, nikoliv eliminace; v dalším textu je tedy vždy myšlen tento tzv. zdánlivý („apparent") biologický poločas, není-li uvedeno jinak (např. v případě risperidonu mikrosféry).

Risperidon mikrosféry

První atypické antipsychotikum ve formě dlouhodobě působících injekcí (byl schválen FDA v r. 2003); vyrobeno jako vodní suspenze mikrosfér risperidonu opouzdřeného v 7525 poly-D,L-laktid-ko-glykolidu (PLGA) (3). Uvolňování risperidonu do systémové cirkulace však ve významné míře začíná až 3 týdny po aplikaci a většina je uvolněna mezi týdny 4 až 6 (4). Má být aplikován do deltoidní nebo gluteální oblasti, obě vykazují podobné hodnoty v biologické dostupnosti léčiva. Vrcholu plazmatické hladiny je dosaženo po 4 týdnech a biologický poločas je 3–6 dnů (5). Rovnovážných koncentrací je dosaženo po cca 4 aplikacích, tj. po 8 týdnech. Risperidon mikrosféry vykazuje trifázický profil uvolňování: v průběhu iniciální fáze „exploze" je uvolněno malé množství látky (< 1 % – z povrchu mikrosfér), následováno 3 týdny „zpoždění" s minimálním uvolňováním (6). Tento čas je nutný pro narušení povrchu mikrosfér. Hlavní fáze uvolňování pak začíná od 3 týdnů dále, pokračuje do 6 týdnů a klesá po 7 týdnech od i. m. aplikace (7). Uváděný biologický poločas, který reprezentuje rychlost absorpce v prvních dvou fázích (tzv. „single-shot kinetics"), má tedy jen malou klinickou využitelnost (6). Po ukončení aplikace jsou účinné plazmatické hladiny přítomny ještě 4–5 týdnů. A také vliv změny dávky nebo jejich vynechání se projeví až se zpožděním asi 4 týdnů (3). Suplementace p. o. risperidonem nebo jiným antipsychotikem je doporučena po 3 týdny od zahájení léčby. Z farmakokinetických dat ale vyplývá, že doporučená 3týdenní perioda suplementace je minimem a v praxi může být potřebné podávat v p. o. formě až po 6 týdnů od první aplikace (do dosažení rovnovážného stavu) (8). Doporučená udržovací dávka je 25 mg každé 2 týdny, s možností titrace na 37,5 nebo

Tab. 1. *Farmakokinetické charakteristiky dlouhodobě působících antipsychotik 2. generace*

	Obvyklé dávkování	Suplementace p. o.	Ekvivalent p. o. dávky	Zdánlivý biologický poločas	Doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace	Doba do dosažení rovnovážného stavu
Risperidon mikrosféry	25–50 mg každé 2 týdny	3 týdny	25 mg jednou za 2 týdny odpovídá 4 mg denně p. o.	3–6 dnů (v praxi omezeně použitelný)	4 týdny	8 týdnů
Paliperidon palmitát 1× měsíčně	75–150 mg každé 4 týdny	Ne (schéma rychlé titrace)	75 mg jednou měsíčně odpovídá dávce paliperidonu 6 mg/d	25–49 dnů	13 dní	8–9 měsíců
Paliperidon palmitát 1× za 3 měsíce	263–525 mg každé 4 týdny	Ne (vždy převod z PP 1× měsíčně)	— (3,5násobek PP 1× měsíčně)	84–95 dnů (deltoideus), 118–139 dnů (gluteus)	30–33 dní	15 měsíců
Olanzapin pamoát	300 mg co 4 týdny až 300 mg co 2 týdny (viz dávkovací schéma)	Není nutná (vyšší dávky v prvních 8 týdnech)	20 mg/d odpovídá dávce 300 mg co 2 týdny	30 dnů	2–6 dnů	3 měsíce
Aripiprazol monohydrát 1× měsíčně	400 mg každé 4 týdny	2 týdny, nebo metoda rychlé titrace	15–20 mg denně p. o. odpovídá 400 mg 1× měsíčně	46,5 dní	4 dny (deltoideus), 5–7 dnů (gluteus)	3 měsíce
Aripiprazol monohydrát 1× za 2 měsíce	960 mg každých 8 týdnů nebo 720 mg každých 8 týdnů	2 týdny, nebo metoda rychlé titrace, nebo převod z AM 1× měsíčně	15–20 mg denně p. o. odpovídá 960 mg 1× měsíčně	28 dní	32–41 dnů	6 měsíců

INZERCE

50 mg každé 2 týdny, ale Meyer (9) uvádí i možnou potřebu aplikovat 75 mg jednou za 2 týdny u některých pacientů. Ekvivalent risperidonu mikrosféry 25 mg co 2 týdny je 2 mg denně p. o. (9, 10), ale SmPC uvádí ekvivalent dvojnásobný – dávkám ≤ 4 mg/d odpovídá 25 mg co 2 týdny, vyšší dávky pak doporučuje převést na 37,5 mg co 2 týdny (11). Hlavní cestou metabolismu je hydroxylace pomocí CYP2D6, vzniká aktivní metabolit 9-OH-risperidon neboli paliperidon.

Paliperidon palmitát 1× měsíčně

Jedná se o dlouhodobě působící esterifikovanou formu paliperidonu. Byl schválen FDA v roce 2009. Je vyráběn jako vodní suspenze nanočástic, druhá dlouhodobě působící injekce na bázi krystalů. Paliperidon palmitát je téměř nerozpustný ve vodě; proto se jen pomalu rozpouští v místě i. m. injekce (deltoidní nebo gluteální sval) a je následně rychle hydrolyzován, přičemž se uvolňuje samotný paliperidon. Technologie umožňuje začátek uvolňování okamžitě po aplikaci. Maximálních koncentrací je dosaženo průměrně za 13 dní (12), v plazmě přetrvává asi 18 týdnů. Zdánlivý biologický poločas 25–49 dní umožňuje aplikaci 1× měsíčně. Doporučená iniciální dávka je 150 mg v den 1 a 100 mg v den 8 ± 4 dny; obě dávky mají být aplikovány do deltoidního svalu, který je lépe vaskularizován (13). Tento režim vede k současnému uvolňování léčiva ze dvou míst a tudíž k rychlejšímu nárůstu účinných plazmatických hladin bez potřeby p. o. suplementace. Při aplikaci do deltoideu byly plazmatické hladiny o 28 % vyšší, přestože v rovnovážném stavu pak nejsou významné rozdíly v obou studovaných místech aplikace (14). Rovnovážného stavu je dosaženo po 8–9 měsících od úvodní aplikace (15). Doporučená iniciální dávka pro udržovací léčbu je 75 mg, s možným rozmezím 25–150 mg. Je možná aplikace ± 7 dní okolo plánovaného termínu (tj. za 3–5 týdnů od předchozí aplikace) (13). V případě zmeškaných dávek po > 6 týdnech, ale ≤ 6 měsících mají být aplikovány dvě injekce po 1 týdnu a dále původní udržovací dávka; je-li zpoždění větší než 6 měsíců, opakuje se iniciální režim (16). Ekvivalent 6 mg paliperidonu denně p. o. je 75 mg 1× měsíčně. Tato dávka odpovídá 3 (17) nebo 4 (9) mg p. o. risperidonu denně. Převod z risperidonu mikrosfér je jednoduchý (x2), ale přesnější je použít TDM, je-li dostupné. Přitom použijeme vzorec: plazmatická hladina = 0,2566 × měsíční dávka paliperidon palmitátu (18). Poměr koncentrací c_{max}/c_{min} při aplikaci 150 mg/4 týdny je 1,8 u gluteální aplikace a 2,2 u deltoidní aplikace (7). To může být argumentem pro upřednostnění gluteální aplikace v udržovací fázi léčby.

Paliperidon je primárně vylučován ledvinami. V případě mírné dysfunkce (CrCl 50–79 ml/min) je celková clearance snížena asi o 32 %, při střední až závažné dysfunkci (CrCl < 50 ml/min) není užití paliperidonu doporučeno (19). Je doporučeno se vyhnout současnému podávání se silnými induktory CYP3A4 a/nebo P-gp. Naopak při podávání inhibitorů P-gp může být nutná redukce dávky (7).

Paliperidon palmitát 1× za 3 měsíce

Využívá stejné technologie jako preparát k aplikaci 1× měsíčně; pouze s větší velikostí částic a dvojnásobnou koncentrací. Doporučena je aplikace do deltoidního nebo gluteálního svalu (20). Větší velikost částic (tudíž menší poměr povrchu ku objemu) prodlužuje uvolňování paliperidonu, což dovoluje aplikaci jednou za 3 měsíce (21). Maximálních koncentrací je dosaženo 30–33 dnů po aplikaci (20), ale je uváděn i rozptyl 24–34 dnů při aplikaci do m. deltoideus nebo 23–31 dnů při aplikaci do m. gluteus (1). Biologický poločas se pohybuje mezi 84 a 95 dny při aplikaci do deltoideu resp. 118–139 dny při aplikaci do gluteu (20). Tříměsíční injekce může být aplikována u pacientů adekvátně léčených paliperidonem palmitát 1× měsíčně po dobu nejméně 4 měsíců (kvůli dosažení rovnovážného stavu), přičemž dvě poslední dávky byly stejné. Tříměsíční paliperidon palmitát dosahuje oproti formě aplikované 1× měsíčně nižší maximální plazmatické hladiny, ale stejné plochy pod křivkou (AUC) proporcionální k dávce (1). K rovnovážnému stavu dojde při aplikaci co 3 měsíce až po 15 měsících (od poslední změny dávky). Dávky při aplikaci 1× za 3 měsíce mají být 3,5násobkem dávek při aplikaci 1× měsíčně. Obvykle tedy aplikujeme dávky 263, 350 nebo 525 mg. Je možná variabilita v termínech aplikace ± 2 týdny, tj. 10–14 týdnů od předchozí. V případě zmeškané dávky ≤ 4 měsíců je doporučeno pokračovat v původním dávkování. Pokud je proluka delší než 4 měsíce a ≤ 9 měsíců, zahájíme iniciální dávkovací režim PP1M s dávkami odvozenými od posledního podávání PP3M. Pokud je léčba vynechána na > 9 měsíců, zahajujeme také iniciální režim PP1M a aplikujeme dále nejméně po 4 měsíce (20).

Nová léková forma paliperidonu, jež dovoluje aplikaci 1× za 6 měsíců, je v ČR registrovaná, ale zatím není dostupná.

Olanzapin pamoát

Byl schválen FDA v r. 2009. Je vytvořen ze špatně rozpustné soli kyseliny pamoové a olanzapinu, rozmíchané ve vodném roztoku pro aplikaci do gluteálního svalu (22). Jedná se o první preparát na bázi krystalů. Po aplikaci do svalu se sůl pomalu rozpouští v intramuskulární tekutině; přijde-li do kontaktu s krví (při zasažení cévy), rozpouští se rychleji v průběhu minut až hodin, což vede k supraterapeutickým koncentracím (22). Příznaky pak odpovídají předávkování olanzapinem, stav je označován jako post-injekční deliriózně-sedativní syndrom (PDSS). Objevuje se u asi 1,4 % pacientů a 0,07 % aplikovaných injekcí a začíná 0–300 minut (medián 25 minut) po aplikaci (23). Riziko PDSS vyžaduje monitoring nejméně 3 hodiny po každé aplikaci (24). Maximální plazmatické hladiny jsou dosaženy po 2–6 dnech, biologický poločas je 30 dnů. Rovnovážného stavu je dosaženo asi za 3 měsíce (7). Počáteční dávky se pohybují od 210 mg co 2 týdny nebo 405 mg každé 4 týdny (což odpovídá 10 mg denně p. o.) po 300 mg co 2 týdny (odpovídá 15–20 mg denně p. o.) (24). P. o. suplementace není nutná, přestože hladiny mohou po první dávce klesnout (25). V případě dávkování co 2 týdny jsou minimální koncentrace asi poloviční oproti maximálním; při dávkování co 4 týdny jsou nižší asi o 75 % (8). V rozhodování o intervalu aplikace může hrát roli i riziko vzniku PDSS: při aplikaci co 4 týdny lze riziko snížit o 50 % (ve srovnání s aplikací co 2 týdny). Vliv kouření a pohlaví na změny hladin (nižší hladiny u mužů/kuřáků) je méně výrazný ve srovnání s olanzapinem p. o. (22). Po 8 týdnech pokračujeme v podávání udržovací (nižší) dávky podle tabulky ekvivalence. Jednoduchá metoda přepočtu je dělení síly injekce intervalem ve dnech – např. 210 mg/14 dnů odpovídá cca 15 mg/d (8).

V metabolismu olanzapinu se uplatňuje přímá glukuronidace a oxidace zprostředkovaná CYP1A2 a 2D6 a flavin-obsahující monooxygenázový systém. Nebyla popsána snížená clearance u pacientů s deficitní funkcí CYP2D6 (7).

Aripiprazol monohydrát 1× měsíčně

Schválen byl FDA v r. 2013. Je distribuován jako lyofilizovaný prášek v dávkách 300 nebo 400 mg (v ČR je dostupná pouze síla 400 mg). Před aplikací vytvoří vodní suspenzi v připravené dvoukomorové jehle. Může být administrován do deltoidní nebo gluteální oblasti. Díky nízké rozpustnosti je pomalu absorbován do systémové cirkulace. Aktivita je primárně funkcí mateřské látky, ale svou roli hraje i aktivní metabolit, dehydro-aripiprazol. Ten tvoří asi 29 % plazmatické hladiny mateřské látky. Maximální koncentrace je dosaženo během 4 dnů po deltoidní aplikaci nebo během 5–7 dnů po gluteální aplikaci (26). Zdánlivý biologický poločas je 29,9 dne pro dávku 300 mg měsíčně a 46,5 dne pro dávku 400 mg měsíčně (26, 27). Rovnovážného stavu je pak dosaženo po čtvrté aplikaci. Doporučena je p. o. suplementace 2 týdny po první aplikaci. Doporučená dávka je 400 mg co 4 týdny, její p.o. ekvivalent je 15–20 mg denně (28). V případě zmeškaných aplikací u 2. nebo 3. injekce (zpoždění více než 1 týden) je opět nutné nasadit 14denní p. o. suplementaci, po 4. a dalších je suplementace nutná až po 2 týdnech zpoždění. Novější způsob rychlé titrace spočívá v aplikaci dvou injekcí à 400 mg do dvou různých míst a jednorázové podání 20 mg aripiprazolu p. o. Poté není nutné dále suplementovat p. o. Aripiprazol podléhá metabolismu zapojením izoenzymů 2D6 a 3A4 (26).

Aripiprazol monohydrát 1× za 2 měsíce

Zatím posledním schváleným antipsychotikem ve formě LAI je aripiprazol ve formě injekcí aplikovaných jednou za 2 měsíce. K jeho uvedení na trh došlo v roce 2024, schválen byl v síle 720 a 960 mg, a od června 2025 jsou v ČR dostupné obě zmíněné. Vykazuje lineární kinetiku, rovnovážného stavu je dosaženo po 4. dávce (29). Maximální plazmatická hladina je dosažena 2×: první vrchol nastane 7. den po aplikaci a druhý pak v rozmezí 32.–41. dne (30). Díky nízké rozpustnosti partikulí je prodloužené uvolňování a možná aplikace 1× za 2 měsíce. Injekce má být aplikována do m. gluteus. Biologický poločas je 28 dní (31).

Dvouměsíční injekce může být použita i u pacientů, kteří nebyli nikdy léčeni 1měsíčním aripiprazolem, a to při použití metody rychlé titrace – aplikace 1měsíční i 2měsíční injekce zároveň do dvou různých míst a podání 1 tablety aripiprazolu 20 mg. Alternativně aplikujeme 2měsíční injekci a 2 týdny suplementujeme aripiprazolem p. o. (10–20 mg denně) (29). Při pravidelném užívání co 8 týdnů je tolerance ± 2 týdny bez významného kolísání plazmatických hladin. Při zmeškané dávce, pokud neuplynulo od posledního podání více než 14 týdnů, aplikujeme co nejdříve a pokračujeme v obvyklém intervalu 1× za 8 týdnů. Uplynulo-li více než 14 týdnů, je nutná titrace podle schématu výše jako při iniciální dávce 2měsíční injekce (29).

Závěr

Dlouhodobě působící injekční antipsychotika snižují riziko rehospitalizací o 20–30 % ve srovnání s p. o. preparáty (1). Antipsychotika 2. generace ve formě dlouhodobě působících injekcí spojují farmakodynamické výhody novějších preparátů (v účinnosti i snášenlivosti) a farmakokinetické výhody dlouhodobě působících injekcí. Vývoj nových preparátů navíc přináší další žádoucí zjednodušení v možnosti prodloužení intervalu aplikace, který sám o sobě prodlužoval dobu do relapsu či hospitalizace (32). Ve srovnání s LAI preparáty první generace mají dobře definované farmakokinetické profily, což činí predikci plazmatických hladin (při nedostupnosti TDM) mnohem přesnější. U většiny preparátů je pak i možnost rychlé titrace bez potřeby p. o. suplementace (s rizikem non-adherence), což dále posouvá možnosti jejich použití pro včasnější fáze léčby psychotických epizod.

LITERATURA

1. Jann MW, Penzak SR. Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents. CNS Drugs. 2018;32(3):241-57.
2. Evans EF, Proctor JD, Fratkin MJ, et al. Blood flow in muscle groups and drug absorption. Clin Pharmacol Ther. 1975;17(1):44-7.
3. Wilson WH. A visual guide to expected blood levels of long-acting injectable risperidone in clinical practice. J Psychiatr Pract. 2004;10(6):393-401.
4. Gharabawi GM, Gearhart NC, Lasser RA, et al. Maintenance therapy with once-monthly administration of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study of an extended dosing interval. Ann Gen Psychiatry. 2027;6(1):3. Dostupné z: https://doi.org/10.1186/1744-859X-6-3.
5. Gefvert O, Eriksson B, Persson P, et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2005;8(1):27-36.
6. Lee LHN, Choi C, Collier AC, et al. The Pharmacokinetics of Second-Generation Long-Acting Injectable Antipsychotics: Limitations of Monograph Values. CNS Drugs. 2015;29(12):975-83.
7. Correll CU, Kim E, Sliwa JK, et al. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. CNS Drugs. 2021;35(1):39-59. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873121/.
8. Haddad P, Lambert T, Lauriello J, editoři. Antipsychotic Long-acting Injections. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press; 2016. 400 s.
9. Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. CNS Spectr. prosinec 2013;18 Suppl 1:58–67; quiz 68.
10. Eerdekens M, Van Hove I, Remmerie B, et al. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. Schizophr Res. 2004;70(1):91-100.
11. Risperdal Consta, Souhrn údajů o přípravku, 2021.
12. Cleton A, Rossenu S, Crauwels H, et al. A single-dose, open-label, parallel, randomized, dose-proportionality study of paliperidone after intramuscular injections of paliperidone palmitate in the deltoid or gluteal muscle in patients with schizophrenia. J Clin Pharmacol. 2014;54(9):1048-57.
13. Rossenu S, Cleton A, Hough D, et al. Pharmacokinetic profile after multiple deltoid or gluteal intramuscular injections of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015;4(4):270-8.
14. Hough D, Lindenmayer JP, Gopal S, et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(6):1022–31. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584609001663
15. Samtani MN, Vermeulen A, Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: a novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic. Clin Pharmacokinet. 2009;48(9):585-600.
16. Xeplion, Souhrn údajů o přípravku, 2015.
17. Citrome L. Long-acting injectable antipsychotics: what, when, and how. CNS Spectr. 2001;26(2):118–29. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/abs/longacting-injectable-antipsychotics-what-when-and-how/AF3C5EC823C1EF5938340613CD0C38FF.
18. Schoretsanitis G, Spina E, Hiemke C, et al. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for oral paliperidone. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(6):625-39.
19. Chue P, Chue J. A review of paliperidone palmitate. Expert Rev Neurother. 2012;12(12):1383–97. Available from: https://doi.org/10.1586/ern.12.137.
20. Trevicta, Souhrn údajů o přípravku, 2014.
21. Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study. J Clin Pharmacol. 2016;56(3):330–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.597.
22. Heres S, Kraemer S, Bergstrom RF, et al. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective. Int Clin Psychopharmacol. 2014;29(6):299-312.
23. Bushe CJ, Falk D, Anand E, et al. Olanzapine long-acting injection: a review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice. BMC Psychiatry. 2015;15(1):65. Available from: https://doi.org/10.1186/s12888-015-0450-9.

Další literatura u autora a na www.psychiatriepropraxi.cz