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).