

Second-generation long-acting antipsychotics: when to use and how

*Leki przeciwpsychotyczne II generacji o przedłużonym działaniu: kiedy i jak stosować?**

Marek Jarema¹, Adam Wichniak¹, Dominika Dudek², Jerzy Samochowiec³, Przemysław Bieńkowski⁴, Janusz Rybakowski⁵



Received 18.02.2015
Accepted 7.04.2015

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, Third Department of Psychiatry, Warsaw, Poland
- 2 Medical College of Jagiellonian University in Krakow, Chair of Psychiatry, Department of Affective Disorders
- 3 Pomeranian Medical University in Szczecin, Department of Psychiatry
- 4 Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, Department of Pharmacology
- 5 Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry

KEYWORDS

- long-acting antipsychotics
- guidelines for use

SŁOWA KLUCZOWE

- leki długo działające
- wskazówki stosowania

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Jarema
Instytut Psychiatrii i Neurologii, III Klinika Psychiatryczna,
ul. Sobieskiego 9, 02-957, Warszawa, Poland
phone: +48 22 842 40 87, email: jarema@ipin.edu.pl

ABSTRACT

Long-acting antipsychotics constitute a valuable therapeutic option for people suffering from schizophrenia and other psychotic disorders. They are designated for the treatment of psychotic states, mainly in patients with schizophrenia, who require long-term antipsychotic treatment. The most important advantage of long-acting antipsychotics is the fact that they ensure a stable level of antipsychotic medication. Besides, the use of long-acting antipsychotics improves patient's compliance with treatment. Unsatisfactory treatment compliance increases the risk of worsening/relapse and it also increases the risk of patient's re-hospitalization. The improvement of treatment compliance also results in the reduction in family burden caused by the disease. Thus, the second-generation long-acting antipsychotics are of great help in the therapy of people with schizophrenia. The use of a second-generation long-acting antipsychotic agent combines the advantages of the treatment with a long-acting antipsychotic resulting from a more stable drug level with the advantages of the use of an atypical antipsychotic drug: better efficacy against negative and affective symptoms, and better influence on patient's cognitive functioning, but also with the decreased risk of bothersome side-effects, mainly extrapyramidal symptoms. The indications and contra-indications for

* A full version of this article entitled: *Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji o przedłużonym działaniu* [Indications for use of second-generation long-acting antipsychotics] by the same authors was published in No. 2/2015 of "Psychiatria Polska". / Rozszerzona wersja tego artykułu zatytułowana *Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji o przedłużonym działaniu* tych samych autorów została opublikowana w nr 2/2015 „Psychiatrii Polskiej”.

the use of the second-generation long-acting antipsychotics are presented. The guidelines for the beginning of treatment as well as treatment continuation are also presented. The dosage and the potential drug-drug interactions are discussed with regard to four second-generation long-acting antipsychotics: aripiprazole, olanzapine, paliperidone, and risperidone. The availability of these drugs in Poland is also discussed.

STRESZCZENIE

Leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu (LAI) stanowią cenną opcję terapeutyczną dla chorych na schizofrenię i zaburzenia urojeniowe. Wskazane są przede wszystkim u chorych psychotycznych (głównie chorych na schizofrenię), którzy wymagają przewlekłego leczenia przeciwpsychotycznego. Ich główną zaletą jest to, że zapewniają stabilny poziom leku w organizmie. Poza tym stosowanie leków o przedłużonym działaniu znacznie poprawia współpracę chorego w leczeniu. Zła współpraca zwiększa ryzyko pogorszenia stanu chorego i zwiększa ryzyko ponownej hospitalizacji.

Poprawa współpracy chorego przy leczeniu to ważny czynnik zmniejszający obciążenie rodziny chorego. Leki przeciwpsychotyczne II generacji stanowią istotną pomoc w leczeniu chorych na schizofrenię. Jeżeli zastępuje się lek przeciwpsychotyczny II generacji o przedłużonym działaniu, łączy się ze sobą wyżej wymienione korzyści ze stosowania leku o przedłużonym działaniu, wynikające ze stabilnego poziomu leku w organizmie, z korzyściami leczenia lekiem atypowym: lepszą skutecznością wobec objawów negatywnych i afektywnych, lepszym wpływem na zaburzenia poznawcze oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia przykrych objawów ubocznych, głównie pozapiramidowych. W pracy omówiono wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu. Przedstawiono też zasady rozpoczęcia leczenia i kontynuowania leczenia. Omówiono dawkowanie leków oraz potencjalne interakcje lekowe na przykładzie czterech leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu: aripiprazolu, olanzapiny, paliperidonu i risperidonu. Zwrócono uwagę także na ich dostępność w Polsce.

General characteristics of multiple sclerosis

The long-acting antipsychotic injections (LAI) constitute one of the most popular forms of pharmacotherapy in psychotic disorders.

Indications for their use include the following:

- the necessity to introduce an antipsychotic treatment,
- a long period of treatment,
- the necessity to improve patient's compliance in the course of the treatment.

If there are indications to introduce an antipsychotic treatment, the LAI should not be introduced in the following cases:

- when there is a need for the immediate administration of an antipsychotic drug,
- when there is a need for a continuous change in the dosage of an antipsychotic drug.

LAI should be used in mono-therapy; however, polytherapy is not a contraindication for their use. We may imagine that a patient is compliant while taking other medications, but he or she does not co-operate in the antipsychotic treatment. It happens e.g. when a patient suffering from schizophrenia takes the hypotensive medications or medications for other disorders; yet, they do not want to take an antipsychotic medication. Even if the compliance issue is not the main problem, there are still indications for using the LAI because their use is connected with the following factors (Graffino *et al.* 2014; Uchida and Suzuki 2014; Bera 2014; Kane *et al.* 2013):

- Maintaining a stable level of the antipsychotic medication in the organism;
- Reducing the risk of a sudden worsening of patient condition regarding the discontinuation of the antipsychotic medication;
- Reducing the risk of undesirable side-effects, which results from a stable dosage of the antipsychotic medication;
- Reducing the stigma of patients connected with the every-day regime of taking medications orally;
- Reducing the family burden of a patient, which is connected with the fear of the patient taking medications regularly.

Despite its advantages, only a small percentage of patients who receive antipsychotic treatment are prescribed LAI. According to Hamann *et al.* (2014), among patients who receive the antipsychotic treatment in German hospitals, only approximately 30% were treated with LAI.

The opinion that LAI medications are better tolerated is based on clinical observations. However, some writers believe that the second-generation long-acting antipsychotics (LAI2G) in general reveal a similar tolerance to the same medications administered orally (Gentile 2013). On the other hand, other writers state that LAI2G reveal a better tolerance than the classical medications mainly due to a lower risk of neurological side-effects (Rauch and Fleischhacker 2013).

Therefore, it should be admitted that among LAI, the accessible second-generation long-acting antipsychotics

(LAI2G) constitute a particularly favourable form of antipsychotic treatment since it combines both the advantages of using the long-acting medications and the second-generation antipsychotics.

It has been a common practice to apply LAI in patients who do not comply with their antipsychotic treatment. There is a grain of truth in this statement; however, understanding all the advantages of LAI, this therapeutic option should be taken into consideration in such cases where poor compliance is not the main issue (Malla *et al.* 2013). The current state of understanding helps to treat LAI (the second-generation medications in particular) as a significant therapeutic option which is not limited only to patients who do not comply with their treatment (Rauch and Fleischhacker 2013).

Similarly to each and every antipsychotic treatment, the LAI treatment requires a proper monitoring to ensure safe treatment. The general rules of antipsychotic treatment monitoring are presented in Table 1.

Table 1 Monitoring of antipsychotic treatment tolerance (according to Jarema 2015)

Period	Before treatment	4 weeks	8 weeks	12 weeks	Every quarter of a year	Annually
Medical history	X (x)					X
Body mass index (BMI)	X (x)	X (x)	X	X (x)	X (x)	(x)
Waist girth	X (x)				(x)	X (x)
Arterial blood pressure	X (x)	(x) "regular"		X		X
Blood glucose level on empty stomach	X (x)			X (x)		X (x)
Lipid panel	X (x)			X (x)		(x)
Pregnancy test	(x)					(x)

(x) – not recommended by everyone

Below are short recommendations for use and ways of administration of LAI2G available in Poland (data as of the end of January 2015). The medications were discussed in alphabetical order.

Aripiprazole LAI (ALAI)

Aripiprazole antagonises 5HT₂ receptors and it also partially antagonises D₂ and 5HT_{1A} receptors. The efficacy of aripiprazole in the form of a long-acting injection (ALAI) is similar to orally administered aripiprazole within the dosage range of 10–30 mg (Fleischhacker *et al.* 2014; Shirley and Perry 2014).

Recommendations of use: Maintenance treatment in schizophrenia patients, in which the stability was obtained with the orally-administered antipsychotics.

Caution: Similarly to other atypical antipsychotics, there is an increased risk of death, mainly due to cardiovascular reasons.

Treatment commencement: If a patient has not been treated with aripiprazole before, it is recommended to administer aripiprazole orally first to assess the tolerance to aripiprazole for each individual patient. In patients treated with aripiprazole before, the initial dosage is 400 mg of ALAI. The medication, which was used before, is continued for another 14 days, regardless of the fact whether it was aripiprazole or a different antipsychotic. After 14 days of such treatment, the administration of 400 mg of ALAI should be continued every four weeks; this is the recommended dose.

Treatment maintenance: It is recommended to administer the 400 mg dose of ALAI every four weeks. A smaller dose, e.g. 300 mg every four weeks is recommended for those patients who do not tolerate a higher dose. Should a following injection be missed (the period from the last injection is >6 weeks), ALAI is administered together with a simultaneous supplementation of orally-administered aripiprazole for 14 days.

Tolerance: Similar to aripiprazole administered orally. Insomnia, acathisia and tremors can be observed (Fleischhacker *et al.* 2014; Kane *et al.* 2012). The medication may have a potential impact on the ability to drive vehicles.

Contraindications: ALAI should not be administered in patients with senile dementia. The medication is not recommended in patients below 18 (there is no data regarding the efficacy and safety of ALAI in children and adolescents). ALAI is contraindicated in patients who are sensitive to aripiprazole or any other components of the formulation. It should not be used in pregnant and breastfeeding mothers.

Drug-drug interactions: Aripiprazole is metabolised through 3A4 enzymes and cytochrome P450 2D6. A simultaneous administration of ALAI with carbamazepine (and other CYP3A4 inducers) lowers the aripiprazole level, while the increase of aripiprazole may take place with a simultaneous administration of ALAI with ketoconazole (and other CYP3A4 and CYP2D6 inhibitors)

Reimbursement: At the time of text preparation (January 2015), ALAI was not a reimbursed medication).

Olanzapine LAI (OLAI)

Recommendations of use: OLAI is registered to be used in order to maintain the treatment of adult schizophrenia patients, in which proper stability was obtained in the course of orally-administered olanzapine. Due to lack of data, OLAI is not recommended in patients above 65 as well as in children and adolescents. The medication is also not recommended in patients with kidney and/or liver dysfunctions (Zypadhera. Product description, 2014).

Treatment commencement: Prior to OLAI administration a patient's stability should be obtained through orally-administered olanzapine.

Treatment maintenance: OLAI should be administered in the lowest possible dose, usually in 4-week intervals. The medication should be injected deeply into the gluteal muscle. Injection should take place in conditions ensuring a post-injection observation of a patient and a proper medical care in case of a post-infectious syndrome (See: Tolerance). OLAI is available in three doses: 210 mg, 300 mg and 405 mg. The recommended diagram for translating the orally-administered olanzapine dosages into OLAI is presented in Table 2.

Table 2 Translating the orally-administered olanzapine into OLAI (Zypadhera. Product description, 2014)

Applied dose of orally-administered olanzapine	Recommended onset dose of olanzapine LAI	Maintenance dose (after 2 months of treatment) of olanzapine LAI
10 mg/day	210 mg every 2 weeks or 405 mg every 4 weeks	150 mg* every 2 weeks or 300 mg every 4 weeks
15 mg/day	300 mg every 2 weeks	210 mg every 2 weeks or 405 mg every 4 weeks
20 mg/day	300 mg every 2 weeks	300 mg every 2 weeks

* ½ of an ampoule and 300 mg

In maintenance treatment with OLAI, the lowest possible dose is administered every 4 weeks. The translated total dose of olanzapine should not be higher than the maximum registered olanzapine dose (20 mg/day). Lower doses should be considered in the case of the presence of more than one factor, which may slow down olanzapine metabolism (e.g. female sex, advanced age, a non-smoking patient, poly-therapy) (Zypadhera. Product description, 2014).

Tolerance: The extrapyramidal symptoms are rare. During the treatment, there is a risk of weight gain and metabolic dysregulation, including lipid abnormalities, hyperglycaemia, and the risk of diabetes. Due to the above, prior to the OLAI treatment onset and periodically during the treatment, each patient should be carefully evaluated in order to avoid metabolic abnormalities. The parameters to be controlled include the following: waist size, BMI calculation, glucose level, lipid profile, blood pressure (Jarema *et al.* 2011). Other side-effects include hypersomnia (asthenia, fatigue), prolactin elevation in plasma, eosinophilia, orthostatic hypotonia, constipations, xerostomia, temporary and asymptomatic AST and ALT activity increase, rash, and a pain in the injection site (Zypadhera. Product description, 2014). The risk of the post-injection syndrome is

low, i.e. less than 1 per 1000 injections. The post-injection syndrome is caused by a sudden elevation of olanzapine level in blood. It is characterised by excessive sedation, disturbance of consciousness (delirium or confusion). Therefore, a patient should be observed for at least 3 hours in healthcare centre conditions. Directly prior to patients leaving the healthcare centre, it should be checked if the patient is conscious, oriented and that there are no symptoms of medication overdose. The post-injection syndrome symptoms withdraw within 24–72 hours (Zypadhera. Product description, 2014). The medication may have a potential impact on the ability to drive vehicles.

Contraindications: Hypersensitivity to olanzapine or any other components of the formulation. Do not use in pregnancy and breastfeeding mothers.

Drug-drug interactions: A simultaneous administration of carbamazepine may lead to the decrease of olanzapine concentration. Taking fluvoxamine and ciprofloxacin may increase the level of olanzapine.

Reimbursement recommendations: OLAI is reimbursed in adult schizophrenia patients who obtained stability in the course of orally-administered olanzapine treatment, in the case of a relapse of psychotic symptoms as a result of documented and the persistent lack of patient's compliance with the treatment. The term "persistent lack of compliance" is (Jarema 2012) a long-acting (up to at least 4 weeks) and ongoing – despite the attempts to change the patient's behaviour – at least one of the following:

1. Patient's non-compliance with doctor's recommendations in the subject of taking the medication in a prescribed dose and manner; doctor's recommendations are understood as doctors informing the patient about the necessity and manner of treatment (i.e. choice of a medication, its dosage and the manner of administration);
2. Taking medications and dosages, which do not correspond with doctor's recommendations;
3. Making breaks in treatment, when it is not the decision of a doctor nor is it medically justified;
4. Non-attendance at the follow-up visits in a situation which leads to non-recommended changes in taking the medications.

Paliperidone LAI (PLAI)

Paliperidone is a metabolite of risperidone (Xeplion. Product description, 2014).

Recommendations of use: In adult schizophrenia patients, after the history of at least one relapse or exacerbation caused by a documented lack of compliance, who react to risperidone or paliperidone treatment.

Treatment commencement: PLAI is used in maintenance treatment of schizophrenia in stable adults

treated with paliperidone or risperidone. Prior to PLAI administration, the patients stabilisation through orally-administered risperidone treatment (or orally-administered paliperidone) is not necessary if the psychotic symptoms are mild or moderate. If a patient has never been treated with risperidone and he or she receives other antipsychotic medication, he or she should first receive risperidone orally. It is recommended to start PLAI treatment with the dose of 150 mg on the first day of treatment and 100 mg a week later (day 8), into the deltoid muscle.

Treatment maintenance: PLAI is available in the following doses: 25 mg, 50 mg, 75 mg, and 150 mg. The dose in maintenance treatment is usually 75 mg every 4 weeks, but the range of maintenance doses may vary from 25 to 100 mg, administered usually every 4 weeks (optionally – in the gluteal or deltoid muscle). Special caution should be given in the case of a simultaneous oral administration of risperidone or paliperidone with PLAI. At the onset of the PLAI treatment, the previously orally administered paliperidone or risperidone may be discontinued. In patients who were stabilised earlier with various doses of RLAI the following PLAI doses are recommended (Table 3):

Table 3 Translation of RLAI doses into PLAI (Xeplion. Product description, 2014)

Previous RLAI dose	PLAI dose
25 mg every 2 weeks	50 mg every month
37.5 mg every 2 weeks	75 mg every month
50 mg every 2 weeks	100 mg every month

If a decision to discontinue the PLAI treatment has been made, the long-acting character of paliperidone release should be taken into consideration. According to the recommendations regarding other antipsychotics, a periodical evaluation of the need to continue the administration of a medication working against the extrapyramidal side-effects should be carried out.

Tolerance: Extrapyramidal side-effects, insomnia, headaches, weight gain, reactions in the injection site, agitation, hypersomnia, acathisia (clearly dependent on the dose), nausea, constipations, dizziness, tremor, vomiting, upper respiratory tract infections, diarrhoea and tachycardia can be observed. Special caution should be taken when paliperidone is administered to patients with a diagnosed cardiovascular disease or the QT interval prolongation, and also when it is taken together with other medical products which prolong the QT interval. Tardive dyskinesia development risk is similar to other medications. There is a risk of prolactin level elevation. In the advanced-age patients with dementia who present a risk of a stroke PLAI must be administered carefully. The medication may have a potential impact on the ability to drive vehicles.

Contraindications: PLAI should not be used in patients in acute psychosis, and in patients in the state of excitement who require an immediate alleviation of the side-effects. Administering PLAI to advanced-age patients with dementia has not been studied (Newton *et al.* 2012). A contraindication for PLAI is hypersensitivity to risperidone, paliperidone or any other components of the formulation. PLAI should not be administered to patients with mild or severe dysfunctions of kidneys or liver. Do not use in pregnancy and breastfeeding mothers.

Drug-drug interactions: A simultaneous use of paliperidone and carbamazepine may lead to a decrease of paliperidone level, while the elevation of this level can be observed at the time of a simultaneous administration of valproates (Xeplion, Product description, 2014).

Reimbursement recommendations: At the time of text preparation (January 2015), PLAI was not a reimbursed medication.

Risperidone LAI (RLAI)

Recommendations of use: In the treatment of schizophrenia patients currently treated with orally-administered antipsychotics (Rispolept Consta. Product description, 2012)

Treatment commencement: Prior to RLAI administration, a patient must receive risperidone orally. If a patient is treated with a different antipsychotic, he or she should switch to risperidone in order to evaluate both the efficacy and tolerance to risperidone. In such patients, orally-administered risperidone treatment period is not defined, but it is commonly accepted that it lasts no longer than 2 weeks. If the patient received orally up to 4 mg of risperidone daily, he or she should receive 25 mg RLAI every 2 weeks. If the oral risperidone dose was more than 4 mg daily, 37.5 mg of RLAI should be administered every 2 weeks. If a patient was treated with a different medication orally, the treatment should be changed from a different medication into risperidone according to the suggested plan (Table 4).

Table 4 Comparison of risperidone doses and selected antipsychotics

Oral risperidone dose	Up to 4 mg daily	From 4 to 6 mg daily
Amisulpride	up to 600 mg	up to 800 mg
Aripiprazole	up to 15 mg	up to 30 mg
Haloperidole	up to 10 mg	>10 mg
Olanzapine	up to 15 mg	up to 25 mg
Perazin	up to 500 mg	up to 800 mg
Sulpiride	up to 400 mg	up to 800 mg
Ziprasidone	up to 80 mg	up to 160 mg
Zuklopenthixol	up to 30 mg	up to 30 mg

Treatment maintenance: RLAI is used in the lowest possible dose administered usually every 2 weeks. RLAI should not be administered less frequently than every 4 weeks. RLAI doses should not be increased more frequently than every 4 weeks. However, at least a 3-week interval should be maintained from the last injection in order to evaluate whether it is necessary to increase the dose of RLAI. The maximum RLAI dose is 50 mg every 2 weeks; yet, it should be administered in special situations and carefully.

Tolerance: Possible side-effects during the treatment are similar to orally-administered risperidone, except for the possibility of lesions in the intramuscular injection site. Most frequent side-effects include the following: insomnia, anxiety, headache, upper respiratory tract infections, parkinsonism, depression and acathisia. RLAI should be carefully administered in patients with dementia and vascular diseases of the brain (increased risk of death) (Gopal *et al.* 2013). The medication may have a potential impact on the ability to drive vehicles.

Contraindications:

The medication is not recommended in patients below 18. RLAI is contraindicated in patients who are hypersensitive to risperidone, paliperidone or any other components of the formulation.

Interactions: A simultaneous administration of carbamazepine decreases the risperidone concentration, and administration of fluoxetine, paroxetine, phenothiazine neuroleptics or tricyclic antidepressants may lead to the increase of risperidone concentration. It should not be used in pregnant and breastfeeding mothers.

Reimbursement recommendations: They are not unequivocal with the recommendations for the use of a medical product and result from a specific pharmaceutical policy of a country. RLAI is reimbursed (Jarema 2012) in patients in which a treatment with other classical medications or second-generation antipsychotics did not give in the past or does not give currently a required effect due to a persistent lack of patient's compliance during the treatment with these medications (definition: see description of olanzapine LAI). ■

Leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu (*long-acting antipsychotic injections*, LAI) to jedna z popularniejszych form farmakoterapii zaburzeń psychotycznych.

Wskazania do ich stosowania to:

- konieczność stosowania leczenia przeciwpsychotycznego,
- długi okres leczenia,
- konieczność poprawy współpracy chorego w leczeniu. Jeżeli istnieją wskazania do leczenia przeciwpsychotycznego, LAI nie powinno się stosować, gdy:
 - konieczne jest doraźne podanie leku przeciwpsychotycznego,
 - konieczna jest ciągła zmiana dawki leku przeciwpsychotycznego.

LAI powinno się stosować w monoterapii, ale politerapia nie jest przeciwwskazaniem do ich stosowania. Można wyobrazić sobie sytuację, gdy pacjent współpracuje przy przyjmowaniu innych leków, a nie współpracuje przy leczeniu przeciwpsychotycznym; dzieje się tak np. gdy chory na schizofrenię przyjmuje leki hipotensyjne czy leczące inne schorzenie, ale nie chce brać leku przeciwpsychotycznego. Nawet wtedy, gdy problem współpracy w leczeniu nie jest problemem podstawowym, nadal istnieją wskazania do stosowania LAI, gdyż ich stosowanie wiąże się z (Graffino i wsp. 2014; Uchida i Suzuki 2014; Bera 2014; Kane i wsp. 2013):

- utrzymaniem stabilnego poziomu leku przeciwpsychotycznego w organizmie,

- zmniejszeniem ryzyka nagłego pogorszenia stanu chorego związanego z odstawieniem leku przeciwpsychotycznego,
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, wynikającym ze stabilnej dawki leku przeciwpsychotycznego,
- zmniejszeniem stygmatyzacji chorego związanej z codziennym reżimem przyjmowania leków doustnie,
- zmniejszeniem obciążenia otoczenia chorego, związanego z obawą, czy pacjent regularnie przyjmuje leki. Mimo tak wielu zalet stosowania LAI, niewielki odsetek chorych leczonych przeciwpsychotycznie otrzymuje te leki. Według Hamanna i wsp. (2014), wśród chorych leczonych przeciwpsychotycznie w szpitalach w Niemczech, jedynie ok. 30% takie leczenie otrzymywało.

Opinia, iż LAI są lepiej tolerowane, opiera się na obserwacjach klinicznych, ale część autorów uważa, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji o przedłużonym działaniu (LAI2G) są ogólnie podobnie tolerowane jak te same leki w formie doustnej (Gentile 2013), inni zaś piszą, że LAI2G są lepiej tolerowane niż leki klasyczne głównie ze względu na mniejsze ryzyko neurologicznych objawów ubocznych (Rauch i Fleischhacker 2013).

Dlatego należy uznać, iż spośród LAI dostępne leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LAI2G) to szczególnie korzystna forma leczenia przeciwpsychotycznego, kumuluje bowiem zarówno zalety stosowania leków długo działających jak i leków przeciwpsychotycznych II generacji.

W dość powszechnej opinii LAI stosuje się u chorych, którzy nie współpracują przy leczeniu przeciwpsycho-

tycznym. Jest w tym sporo racji, ale widząc liczne zalety stosowania LAI, z pewnością winno się rozważyć tę opcję terapeutyczną dla chorych, u których zła współpraca w leczeniu nie jest głównym problemem (Malla i wsp. 2013). Obecny stan wiedzy pozwala uznać LAI (szczególnie leki II generacji) za istotną opcję terapeutyczną, nie ograniczoną do pacjentów nie współpracujących w leczeniu (Rauch i Fleischhacker 2013).

Jak każde leczenie przeciwpsychotyczne, leczenie przy użyciu LAI wymaga odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa leczenia. Ogólne zasady monitorowania leczenia przeciwpsychotycznego przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Monitorowanie tolerancji leczenia przeciwpsychotycznego (według: Jarema 2015)

Okres	Przed leczeniem	4 tygodnie	8 tygodni	12 tygodni	Co kwartał	Co rok
Wywiad	X (x)					X
Masa ciała (BMI)	X (x)	X (x)	X	X (x)	X (x)	(x)
Obwód pasa	X (x)				(x)	X (x)
Ciepłota tętna krwi	X (x)	(x) „regularnie”		X		X
Glikemia na czczo	X (x)			X (x)		X (x)
Lipidogram	X (x)			X (x)		(x)
Test ciążowy	(x)					(x)

(x) – nie przez wszystkich rekomendowane

Poniżej omówiono skrótowo wskazania i sposoby stosowania LAI2G dostępnych w Polsce (dane na koniec stycznia 2015 r.). Leki omówiono w porządku alfabetycznym.

Aripiprazol LAI (ALAI)

Aripiprazol wykazuje antagonizm wobec receptorów 5HT₂, jest też częściowym agonistą receptorów D₂ i 5HT_{1A}. Skuteczność aripiprazolu w formie iniekcji o przedłużonym działaniu (ALAI) jest zbliżona do skuteczności aripiprazolu podawanego doustnie w zakresie dawek 10–30 mg (Fleischhacker i wsp. 2014; Shirley i Perry 2014).

Wskazanie do stosowania: Leczenie podtrzymujące schizofrenii u pacjentów, u których uzyskano stabilny stan za pomocą przeciwpsychotycznych leków podawanych doustnie.

Ostrzeżenia: Podobnie jak w przypadku innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, istnieje zwiększone ryzyko zgonu, przede wszystkim z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Rozpocznienie leczenia: Jeżeli pacjent nie był wcześniej leczony aripiprazolem, zalecane jest najpierw podanie aripiprazolu w postaci doustnej, aby ocenić

tolerancję aripiprazolu przez tego konkretnego pacjenta. U chorych leczonych już aripiprazolem podaje się 400 mg ALAI. Równocześnie kontynuuje się podawanie dotychczas stosowanego leku doustnego przez 14 dni, niezależnie od tego, czy jest to aripiprazol, czy inny lek przeciwpsychotyczny. Po 14 dniach takiego leczenia należy kontynuować podawanie ALAI 400 mg co 4 tygodnie; jest to dawka zalecana.

Prowadzenie leczenia: Zaleca się podawanie dawki ALAI 400 mg co 4 tygodnie. Mniejsza dawka, np. 300 mg co 4 tygodnie, zalecana jest dla chorych, którzy nie tolerują dawki wyższej. W przypadku pominięcia kolejnej iniekcji (czas od ostatniej iniekcji wynosi >6 tygodni) podaje się ALAI z równoczesną suplementacją aripiprazolem w formie doustnej przez 14 dni.

Tolerancja: Podobna jak aripiprazolu stosowanego doustnie. Można obserwować (Fleischhacker i wsp. 2014; Kane i wsp. 2012) bezsenność, akatyzę lub drżenia, bóle głowy. Lek może wpływać na prowadzenie pojazdów mechanicznych.

Przeciwwskazania: ALAI nie należy stosować u osób starszych z otępieniem. Lek nie jest rekomendowany do stosowania u osób poniżej 18. roku życia (brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa ALAI u dzieci i młodzieży). Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na aripiprazol lub jakąkolwiek substancję pomocniczą. Nie należy stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Interakcje lekowe: Aripiprazol jest metabolizowany przez enzymy 3A4 i 2D6 cytochromu P450. Jednoczesne stosowanie ALAI z karbamazepiną (i innymi induktorami CYP3A4) zmniejsza poziom aripiprazolu, natomiast zwiększenie poziomu aripiprazolu może nastąpić przy jednoczesnym podawaniu ALAI z ketokonazolem (i innych inhibitorów CYP3A4 oraz CYP2D6). Równoczesne stosowanie ALAI oraz litu czy walproinianów nie wpływa na poziomy tych leków.

Refundacja: W chwili przygotowania tekstu (styczeń 2015) ALAI nie był lekiem refundowanym.

Olanzapina LAI (OLAI)

Wskazania do stosowania: OLAI jest zarejestrowana do leczenia podtrzymującego dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. Ze względu na brak badań nie zaleca się stosowania OLAI u pacjentów wieku powyżej 65 lat oraz dzieci i młodzieży. Stosowanie leku nie jest również zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (Zyphadhera. Charakterystyka produktu, 2014).

Rozpocznienie leczenia: Przed podaniem OLAI należy uzyskać stabilizację stanu pacjenta poprzez leczenie olanzapiną w formie doustnej.

Prowadzenie leczenia: OLAI powinna być podana w najniższej możliwej dawce, zwykle w odstępach co

4 tygodnie. Lek powinien być podawany głęboko w mięsień pośladkowy. Podanie leku powinno mieć miejsce w warunkach pozwalających na obserwację pacjenta po iniekcji i zapewniających właściwą opiekę medyczną w razie wystąpienia zespołu poinfekcyjnego (patrz: Tolerancja). OLAI dostępna jest w trzech dawkach: 210 mg, 300 mg i 405 mg. Zalecany schemat przeliczenia dawki z olanzapiny w postaci doustnej na OLAI przedstawia tabela 2.

Tabela 2 Przeliczenie dawki olanzapiny w postaci doustnej na OLAI (Zypadhera. Charakterystyka produktu, 2014)

Stosowana dawka olanzapiny w postaci doustnej	Zalecana dawka początkowa olanzapiny LAI	Dawka podtrzymująca (po 2 miesiącach leczenia) olanzapiny LAI
10 mg na dobę	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie	150 mg* co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie
15 mg na dobę	300 mg co 2 tygodnie	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie
20 mg na dobę	300 mg co 2 tygodnie	300 mg co 2 tygodnie

* ½ ampułki a 300 mg

W leczeniu podtrzymującym OLAI stosuje się najniższą możliwą dawkę podawaną co 4 tygodnie. Przeliczona dawka łączna olanzapiny nie powinna być większa od maksymalnej zarejestrowanej dawki olanzapiny (20 mg dziennie). Mniejsze dawki należy rozważyć w przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu olanzapiny (np. płeć żeńska, podeszły wiek, pacjent niepalący tytoniu, politerapia) (Zypadhera. Charakterystyka produktu, 2014).

Tolerancja: Objawy pozapiramidowe występują rzadko. W czasie leczenia istnieje ryzyko przyrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych, w tym zmiany w gospodarce lipidowej, hiperglikemia; nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia cukrzycy. Z tego powodu każdy pacjent przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia OLAI powinien być starannie oceniany w celu uniknięcia zaburzeń metabolicznych. Powinno się kontrolować takie parametry, jak mierzenie obwodu pasa, obliczanie wskaźnika BMI, poziom glukozy, lipidogram, ciśnienie krwi (Jarema i wsp. 2011). Inne objawy niepożądane to nadmierna senność (astenia, zmęczenie), zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, eozynofilia, hipotonia ortostatyczna, zaparcia, suchość w ustach, przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności AST i ALT, wysypki, ból w miejscu wstrzyknięcia (Zypadhera. Charakterystyka produktu, 2014). Ryzyko wystąpienia zespołu poinfekcyjnego jest niskie: poniżej 1 na 1000 wstrzyknięć. Zespół poinfekcyjny jest spowodowany nagłym wzrostem stężenia olanzapiny we krwi. Charakteryzuje się nadmierną sedacją, mogą wystąpić zaburzenia świadomości (majaczenie lub splątanie). Dlatego po każdej iniekcji OLAI należy obserwować pacjenta przez co najmniej 3 godziny w warunkach

placówki służby zdrowia. Bezpośrednio przed opuszczeniem placówki przez pacjenta należy upewnić się, że jest on świadomy, zorientowany i nie występują u niego żadne objawy przedawkowania leku. Objawy zespołu poinfekcyjnego ustępują w ciągu 24–72 godzin (Zypadhera. Charakterystyka produktu, 2014). Lek może wpływać na prowadzenie pojazdów mechanicznych.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na olanzapinę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Interakcje lekowe: Jednoczesne przyjmowanie karbamazepiny może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Przyjmowanie fluwoksaminy i cyprofloksacyny może zwiększyć poziom olanzapiny.

Wskazania refundacyjne: OLAI jest refundowana u dorosłych chorych na schizofrenię, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Definicja „uporczywego braku współpracy” to (Jarema 2012): długotrwałe (trwające co najmniej 4 tygodnie) i utrzymujące się mimo prób zmiany postępowania chorego co najmniej jedno z poniższych:

1. niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zaleconej dawce i w zalecony sposób; przez zalecenia lekarza rozumie się poinformowanie chorego o konieczności i sposobie leczenia (czyli wyboru leku, jego dawkowania i formy podawania leku),
2. stosowanie leków i ich dawek niezgodnych z zaleceniem lekarza,
3. dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecane przez lekarza ani uzasadnione medycznie,
4. niezgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to niezalecane zmiany w przyjmowaniu leków.

Paliperidon LAI (PLAI)

Paliperidon jest metabolitem risperidonu (Xeplion. Charakterystyka produktu, 2014).

Wskazania do stosowania: U dorosłych chorych na schizofrenię, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy reagują na leczenie risperidonem lub paliperidonem.

Rozpoczynanie leczenia: PLAI jest stosowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub risperidonem. Przed podaniem PLAI stabilizacja stanu pacjenta przez leczenie doustne risperidonem (albo paliperidonem w formie doustnej) nie jest konieczna, jeżeli objawy psychiatryczne są łagodne lub umiarkowane. W przypadku

gdy chory nigdy nie był leczony risperidonem i otrzymuje inny lek przeciwpsychotyczny, powinien najpierw otrzymać doustnie risperidon. Zaleca się rozpoczęcie stosowania PLAI od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.), podawanej w miesiąc naramienny.

Prowadzenie leczenia: PLAI dostępny jest w dawkach: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg. Leczenie podtrzymujące to zwykle 75 mg co 4 tygodnie, ale zakres dawek podtrzymujących może się wahać od 25 do 150 mg, zwykle podawanych co 4 tygodnie (dowolnie – w miesiąc pośladkowy albo naramienny). Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego risperidonu lub paliperidonu z PLAI. W chwili rozpoczęcia leczenia PLAI można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub risperidonu. U pacjentów, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek RLAI, sugeruje się następujący dobór dawek PLAI (tabela 3).

Tabela 3 Przeliczenie dawek RLAI na PLAI (Xeplion. Charakterystyka produktu, 2014)

Poprzednia dawka RLAI	Dawka PLAI
25 mg co 2 tygodnie	50 mg co miesiąc
37,5 mg co 2 tygodnie	75 mg co miesiąc
50 mg co 2 tygodnie	100 mg co miesiąc

W przypadku decyzji o zaprzestaniu leczenia PLAI, należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter uwalniania paliperidonu. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych, należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe.

Tolerancja: Obserwowano objawy pozapiramidowe, bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzię (wyraźnie zależną od dawki), nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka i częstoskurcz. Należy zachować ostrożność, gdy paliperidon podawany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez jest zbliżone do innych leków. Istnieje ryzyko wzrostu poziomu prolaktyny. U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania PLAI. Lek może wpływać na prowadzenie pojazdów mechanicznych.

Przeciwwskazania: PLAI nie należy stosować u chorych w ostrej psychozie, chorych pobudzonych wymagających natychmiastowego złagodzenia objawów. Nie badano stosowania PLAI u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (Newton i wsp. 2012). Przeciwwskazaniem do stosowania PLAI jest nadwrażliwość na risperidon,

paliperidon lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie zaleca się stosowania PLAI u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Nie stosować w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Interakcje lekowe: Jednoczesne stosowanie paliperidonu i karbamazepiny może skutkować zmniejszeniem poziomu paliperidonu, podczas gdy zwiększenie jego poziomu można zaobserwować w czasie jednoczesnego podawania walproinianów (Xeplion, charakterystyka produktu, 2014).

Wskazania refundacyjne: W chwili przygotowania maszynopisu (styczeń 2015) PLAI nie był lekiem refundowanym.

Risperidon LAI (RLAI)

Wskazania do stosowania: W leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi (Rispolept Consta. Charakterystyka produktu, 2012).

Rozpoczęcie leczenia: Przed podaniem RLAI chory musi otrzymywać risperidon doustnie. Jeżeli chory leczony jest innym lekiem przeciwpsychotycznym, należy zmienić go na risperidon, celem oceny zarówno skuteczności, jak i tolerancji risperidonu u tego pacjenta. U takich chorych okres leczenia risperidonem doustnym nie jest określony, ale zwyczajowo przyjęto, że trwa on nie krócej niż 2 tygodnie. Jeżeli chory otrzymywał doustnie do 4 mg risperidonu dziennie, podaje mu się 25 mg RLAI co 2 tygodnie. Jeżeli doustna dawka risperidonu wynosiła powyżej 4 mg dziennie, podaje się 37,5 mg RLAI co 2 tygodnie. Jeżeli chory był leczony innym lekiem niż risperidon w formie doustnej, należy zmienić leczenie z innego leku na risperidon według sugerowanego schematu (tabela 4).

Tabela 4 Porównanie dawek risperidonu i wybranych leków przeciwpsychotycznych

Dawka risperidonu doustnie	Do 4 mg dziennie	Od 4 do 6 mg dziennie
Amisulpryd	do 600 mg	do 800 mg
Aripiprazol	do 15 mg	do 30 mg
Haloperidol	do 10 mg	>10 mg
Olanzapina	do 15 mg	do 25 mg
Perazylna	do 500 mg	do 800 mg
Sulpiryd	do 400 mg	do 800 mg
Ziprasidon	do 80 mg	do 160 mg
Zuklopentiksol	do 30 mg	do 30 mg

Prowadzenie leczenia: RLAI stosuje się w najniższej możliwej dawce podawanej zwykle co 2 tygodnie. Nie powinno się stosować RLAI rzadziej niż co 4 tygodnie. Nie należy zwiększać dawki RLAI częściej niż co 4 tygodnie. Należy przy tym odczekać co najmniej 3 tygodnie

od ostatniej iniekcji, aby móc ocenić, czy konieczne jest zwiększenie dawki RLAI. Maksymalna dawka RLAI to 50 mg co 2 tygodnie; należy ją stosować wyjątkowo i ostrożnie.

Tolerancja: Możliwe objawy uboczne w czasie leczenia są takie same jak przy leczeniu risperidonem doustnym, poza możliwością wystąpienia zmiany w miejscu iniekcji domięśniowej. Najczęściej są to: bezsenność, lęk, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, parkinsonizm, depresja i akatyzyja. Ostrożności wymaga stosowanie RLAI u chorych z otępieniem oraz z chorobami naczyniowymi mózgu (zwiększone ryzyko zgonu) (Gopal i wsp. 2013). Lek może wpływać na prowadzenie pojazdów mechanicznych.

Przeciwwskazania: Nie zaleca się stosowania RLAI u osób poniżej 18. roku życia. Przeciwwskazaniem

do stosowania RLAI jest nadwrażliwość na risperidon, paliperidon lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Interakcje: Jednoczesne podawanie karbamazepiny zmniejsza stężenie risperidonu, a podawanie fluoksetyny paroksetyny, neuroleptyków fenotiazynowych czy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych może prowadzić do zwiększenia stężenia risperidonu. Nie stosować w ciąży i w okresie karmienia.

Wskazania refundacyjne: Nie są one równoznaczne ze wskazaniami do stosowania produktu leczniczego i wynikają z określonej polityki lekowej państwa. RLAI jest refundowany (Jarema 2012) u chorych, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie dawało w przeszłości lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy chorych przy leczeniu tymi lekami (definicja – patrz opis olanzapiny LAI) ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Bera RB: Patient outcomes within schizophrenia treatment: a look at the role of long-acting injectable antipsychotics. *J CVlin. Psychiatry* 2014, 75, suppl. 2: 30–33.
- Fleischhaker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, Baker RA, Eramo A, McQuade RD, Carson WH, Walling D: Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomized, non-inferiority study. *B J Psychiatr* 2014, doi: 10.1192/bjp.bp.113.134213.
- Gentile S: Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comparative schematic review. *Pharmacotherapy* 2013, 33: 1087–1106.
- Gopal S, Hough D, Karcher K, Naumah I, Palumbo J, Berlin JA, Baseman A, Xu y, Kent J: Risk of cardiovascular morbidity with risperidone or paliperidone treatment: analysis of 64 randomized, double-blind trials. *J Clin Psychopharmacol* 2013, 33:157–161.
- Graffino M, Montemegni C, Mingrone C, Rocca P: Long acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a review of literature. *Riv. Psichiatr.* 2014, 49: 115–123.
- Hamann J, Kissling W, Heres S: Checking the plausibility of psychiatrists' arguments for not prescribing depot medication. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2014, 24: 1506–1510.
- Jarema M (red.): Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *ViaMedica*, Gdańsk 2015 (w druku).
- Jarema M, Rabe-Jabłońska J, Pupek-Musalić D, Ostrowska L, Woźakowska-Kapłon B, Heitzman J: Zaburzenia metaboliczne w psychiatrii – raport. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2011; 1: 1–43.
- Jarema M: Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2012, 28, 51–57.
- Kane J, Kishimoto T, Correl CU: Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 2013, 60: S37–S41.
- Kane JM, Sanchez R, Perry PP i wsp: Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012, 73(5), 617–624.
- Malla A, Tibbo P, Chue P, Levy E, Manchanda R, Teehan M, Williams R, Iyer S, Roy MA: Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians. *Can J Psychiatry* 2013, 58, suppl. 1: 30S–35S.
- Newton R, Hustig H, Lakshmana R, Lee J, Motamanrri B, Norrie P, Parker R, Schreiner A, Review: Practical guidelines on the use of paliperidonepalmitate in schizophrenia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012, 28, 4: 559–567
- Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H, Shin YH, Na DH: Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm. Res.* 2013, 36, 651–659.
- Rauch AS, Fleischhacker WW: Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs*, 2013, 37: 637–652.
- Rispolept Consta. Charakterystyka produktu leczniczego, 2012.
- Shirley M, Perry CM: Aripiprazole (Abilify Maintena): a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs*, 2014; 74(10): 1097–1110.
- Uchida H, Suzuki T: Dose and dosing frequency of long-acting injectable antipsychotics: a systematic review of PET and SPECT data and clinical implications. *J Clin Psychopharmacol.* 2014, Apr 28 (ahead of publication).
- Xeplion. Charakterystyka produktu leczniczego, 2014.
- Zypadhera. Charakterystyka produktu leczniczego, 2014.