

Ανασκόπηση

Κλινική φαρμακοκινητική και φαρμακοτεχνικές μορφές ενέσιμων αντιψυχωσικών μακράς δράσης

Θεοχάρης Χ. Κυζιρίδης

Γ΄ Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 1 Ιουνίου 2020/Αναθεωρήθηκε 16 Ιουλίου 2020/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 10 Αυγούστου 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ενέσιμα αντιψυχωσικά μακράς δράσης (ΕΑΜΔ) κατέχουν σημαντική θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σχιζοφρένεια και άλλες ψυχώσεις προσφέροντας πλεονεκτήματα, όπως διασφάλιση της γνώσης τού κατά πόσο τηρούνται οι ιατρικές οδηγίες, πιο αξιόπιστα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, σταθερή φαρμακοκινητική και καλύτερη συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης και των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα, τακτική επαφή των ασθενών με τον γιατρό και ελάττωση του κινδύνου υπερδοσολογίας. Η γνώση του καλύτερου τρόπου χορήγησης ενός ΕΑΜΔ είναι σημαντική διότι μεγιστοποιεί την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και ελαχιστοποιεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτή η γνώση υποβοηθείται από την κατανόηση της κλινικής φαρμακοκινητικής του φαρμάκου και της φαρμακοτεχνικής μορφής του επειδή παρέχει απαραίτητες πληροφορίες για το πώς δρα. Στην Ελλάδα, βρίσκονται σήμερα σε κυκλοφορία δύο ΕΑΜΔ 1ης γενιάς (αλοπεριδόλη και ζουκλοπενθιξόλη) και τέσσερα νεότερα ΕΑΜΔ (ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, παλιπεριδόνη και αριπιπραζόλη). Η φαρμακοτεχνική μορφή τους διευκολύνει την παρατεταμένη απελευθέρωση του φαρμάκου σε βάθος εβδομάδων αυξάνοντας, με αυτόν τον τρόπο, το μεσοδιάστημα χορήγησης που απαιτείται για τη διατήρηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης. Αυτό επιτυγχάνεται με τη δημιουργία εξωαγγειακής αποθήκης φαρμάκου (depot) μέσα στους σκελετικούς μύες από όπου απελευθερώνεται βραδέως στη συστηματική κυκλοφορία. Για τα ΕΑΜΔ, ο ρυθμός απέκκρισης περιορίζεται από τη βραδεία απορρόφηση που λαμβάνει χώρα στο σημείο της ένεσης και το φαινόμενο του μεγάλου χρόνου ημιζωής τους καλείται φαρμακοκινητική flip-flop. Ο ρυθμός απορρόφησης των φαρμάκων από τους σκελετικούς μύες εξαρτάται από παράγοντες, όπως είναι η τεχνική της ένεσης και η φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμάκου, η κατανομή του λίπους και η αιματική παροχή του μυός στον οποίο χορηγείται το φάρμακο. Στα ΕΑΜΔ 1ης γενιάς το εστεροποιημένο μόριο του φαρμάκου διαλύεται σε ελαιώδες διάλυμα και υδρολύεται ταχέως από εστεράσες του πλάσματος επιτρέποντας την είσοδο του φαρμάκου στον εγκέφαλο. Αντιθέτως, τα νεότερα ΕΑΜΔ διαλύονται σε υδατικό διάλυμα με τη χρήση ποικίλων φαρμακοτεχνικών μορφών: μικροσφαιρίδια (ρισπεριδόνη), κρύσταλλοι παμοϊκού οξέος (ολανζαπίνη), νανοκρύσταλλοι (παλιπεριδόνη), ξηρά σκόνη με υδατικό διάλυμα (αριπιπραζόλη). Από αυτά τα φάρμακα, η ρισπεριδόνη και η αριπιπραζόλη πρέπει να χορηγούνται από του στόματος μαζί με την ενέσιμη μορφή για κάποιο χρονικό διάστημα στην αρχή. Επιπλέον, η ρισπεριδόνη είναι το μοναδικό ΕΑΜΔ που χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες ενώ η παλιπεριδόνη 3μηνιαίας χορήγησης είναι το μοναδικό ΕΑΜΔ που χορηγείται κάθε 3 μήνες. Όλα τα υπόλοιπα ενέσιμα (1ης γενιάς και άτυπα) χορηγούνται, κατά κανόνα, κάθε 4 εβδομάδες. Στην εργασία περιγράφονται τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοτεχνικά χαρακτηριστικά αυτών των φαρμάκων. Προηγείται η παράθεση βασικών εννοιών φαρμακοκινητικής των ΕΑΜΔ ώστε να γίνουν καλύτερα κατανοητά αυτά τα χαρακτηριστικά.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ενέσιμα αντιψυχωσικά μακράς δράσης, φαρμακοκινητική, φαρμακοτεχνικές μορφές, ψύχωση, depot.

Εισαγωγή

Η πρόληψη της υποτροπής είναι βασικός θεραπευτικός στόχος στη διαχείριση των ασθενών με σχιζοφρένεια και άλλες ψυχώσεις¹ και ο κίνδυνός της μπορεί να ελαττωθεί αν υπάρχει ικανοποιητική τήρηση των ιατρικών οδηγιών και συνέχιση της αντιψυχωσικής αγωγής από τα αρχικά στάδια της νόσου.² Τα ενέσιμα αντιψυχωσικά μακράς δράσης (EAMΔ) δημιουργήθηκαν τη δεκαετία του '60 με την πίστη ότι θα είχαν σημαντικά πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση των ασθενών με προβλήματα τήρησης των ιατρικών οδηγιών και ιστορικό σοβαρής υποτροπής κατά τη διακοπή της αγωγής.³ μελέτες και οδηγίες, πλέον, συστήνουν σήμερα τη χρήση τους ως θεραπεία πρώτης γραμμής⁴⁻⁶ καθώς προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ψύχωση που δεν έχουν εναισθησία ή δεν τηρούν τις οδηγίες της από του στόματος (per os) αγωγής (πίνακας 1).⁶⁻¹²

Η γνώση του βέλτιστου τρόπου χορήγησης ενός EAMΔ είναι σημαντική για την κλινική πράξη και υποβοηθείται σε μεγάλο βαθμό από την κατανόηση της φαρμακοκινητικής του.¹³ Γνωρίζοντας τη φαρμακοκινητική, ο κλινικός μπορεί να εκτιμήσει πόσος χρόνος θα απαιτηθεί για να διαπιστώσει την αποτελεσματικότητα του EAMΔ, ποια φάρμακα μπορεί να συγχρηγήσει και τι πρέπει να περιμένει αν διακοπεί η χορήγηση του EAMΔ. Η γνώση του συνδυασμού της φαρμακοκινητικής με τη δόση του φαρμάκου που χορηγείται, μπορεί να βοηθήσει στον υπολογισμό της συγκέντρωσης του φαρμάκου που χορηγείται, σε συνάρτηση με τον χρόνο στα σημεία δράσης του φαρμάκου.¹⁴

Γενικές αρχές φαρμακοκινητικής των EAMΔ

Φαρμακοκινητική είναι η μελέτη της χρονικής πορείας της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός φαρμάκου (πίνακας 2).^{14,15} Κλινική φαρμακοκινητική είναι η εφαρμογή των αρχών της φαρμακοκινητικής για την ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική διαχείριση των φαρμάκων σε έναν ασθενή. Βασικοί της στόχοι είναι η ενίσχυση της απο-

τελεσματικότητας και η ελάττωση της τοξικότητας της φαρμακοθεραπείας του ασθενούς.¹⁵

Η φαρμακοτεχνική μορφή των EAMΔ είναι τέτοια που διευκολύνει την παρατεταμένη απελευθέρωση του φαρμάκου σε βάθος εβδομάδων αυξάνοντας το μεσοδιάστημα χορήγησης που απαιτείται για τη διατήρηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης.¹⁶ Αυτό επιτυγχάνεται με τη δημιουργία εξωαγγειακής αποθήκης φαρμάκου (depot) μέσα στους σκελετικούς μύες από όπου ένα φάρμακο με επαρκή βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να εξαντλείται με το πέρασμα του χρόνου καθώς απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία.¹⁷

Όταν ένα φάρμακο χορηγείται per os, οι συγκεντρώσεις του στο πλάσμα ανέρχονται στο μέγιστο κατά τη φάση απορρόφησης και, κατόπιν, ελαττώνονται πολυεκθετικά (για τα περισσότερα αντιψυχωσικά 1ης γενιάς) κατά τις φάσεις κατανομής και απέκκρισης. Όμως, η απορρόφηση των EAMΔ λαμβάνει χώρα καθ' όλο το μεσοδιάστημα των χορηγούμενων δόσεων λόγω της πολύ βραδείας απελευθέρωσής τους από την αποθήκη του φαρμάκου στην αιματική κυκλοφορία.^{11,18}

Το χημικό χαρακτηριστικό των EAMΔ 1ης γενιάς είναι η παρουσία μιας τελικής αλκοολικής ομάδας στη δομή τους, κάτι που επιτρέπει τον συνδυασμό με καρβοξυλικό οξύ μέσω εστεροποίησης. Αυτοί οι εστέρες έχουν πολύ χαμηλή διαλυτότητα στο ύδωρ αλλά πολύ υψηλή διαλυτότητα στα έλαια. Τα νεότερα EAMΔ δεν έχουν αυτήν την αλκοολική ομάδα στο χημικό τους μόριο και έτσι χρησιμοποιούνται άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές για την ετοιμασία τους.¹⁹

Για να είναι μακράς δράσης, αυτά τα φάρμακα πρέπει να έχουν ρυθμό απέκκρισης που να είναι μεγαλύτερος του ρυθμού απορρόφησης.²⁰ Για τα EAMΔ, ο ρυθμός απέκκρισης περιορίζεται από τη βραδεία απορρόφηση που λαμβάνει χώρα στο σημείο της ένεσης. Το φαινόμενο του μεγάλου χρόνου ημιζωής των EAMΔ καλείται φαρμακοκινητική flip-flop: η συνήθης βασική αρχή της απέκκρισης του per os φαρμάκου έχει αντιστραφεί (flip-

Πίνακας 1. Πλεονεκτήματα EAMΔ.^{6-8,11,12}

Αποφυγή μεταβολισμού 1ης διόδου από το ήπαρ	Περισσότερο αξιόπιστα επίπεδα στο αίμα
Καλύτερη τήρηση ιατρικών οδηγιών	Ελαχιστοποίηση υποτροπών και πιο ευνοϊκή έκβαση ασθενών
Πιο τακτική επαφή με τον γιατρό	
Σταθερή φαρμακοκινητική	Ακόμη και αν διακοπεί η παρακολούθηση, υπάρχει χρόνος μέχρι την ελάττωση των επιπέδων του φαρμάκου
Σταθερά επίπεδα φαρμάκου χωρίς διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας	
Καλύτερη συσχέτιση μεταξύ της δόσης που χορηγείται και των επιπέδων των φαρμάκων στο πλάσμα	

Πίνακας 2. Έννοιες στη φαρμακοκινητική.^{14,15}

Απορρόφηση	Τρόποι με τους οποίους το φάρμακο περνά στη συστηματική κυκλοφορία. Εξαρτάται από τη φαρμακοτεχνική μορφή, τη διαλυτότητα του φαρμάκου και την αιματική ροή στο σημείο χορήγησης
Κατανομή	Τρόποι με τους οποίους το φάρμακο κατανέμεται μεταξύ των διαμερισμάτων του λιπώδους ιστού, των πρωτεϊνών και του ύδατος. Επηρεάζεται από αιμοδυναμικούς παράγοντες, τη δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος, τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, την απόκριση οξείας φάσης, τη διαπερατότητα του φαρμάκου και τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό
Όγκος κατανομής	Θεωρητικός όγκος στον οποίο πρέπει να κατανεμηθεί μία δεδομένη δόση φαρμάκου στο σώμα ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση αντίστοιχη αυτής στο πλάσμα. Τα περισσότερα λιποδιαλυτά φάρμακα έχουν υψηλότερο όγκο κατανομής
Μεταβολισμός	Μετατροπή μίας χημικής ουσίας σε άλλες που, συνήθως, διαθέτουν μικρή ή καμία από τη δραστηριότητα του φαρμάκου
Βιοδιαθεσιμότητα	Η έκταση στην οποία ένα φάρμακο απορροφάται και καθίσταται διαθέσιμο για τον ιστό-στόχο
Χρόνος ημιζωής	Ο χρόνος που απαιτείται για να ελαττωθεί στο ήμισυ η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Σχετίζεται συχνά με τη διάρκεια δράσης
Συγκέντρωση σταθερής κατάστασης	Η κατάσταση ισορροπίας κατά την οποία επιτυγχάνεται σταθερή συγκέντρωση του φαρμάκου, συνήθως μετά από 5 χρόνους ημιζωής. Παρέχει την πληροφορία τού πότε η άθροιση του φαρμάκου έχει φτάσει στο ανώτερο όριό της
Απέκκριση	Ο θεωρητικός όγκος του πλάσματος από τον οποίο απομακρύνεται πλήρως το φάρμακο ανά μονάδα χρόνου
Μεταβολισμός 1ης διόδου	Αναφέρεται στον μεταβολισμό ενός φαρμάκου που συμβαίνει κατά τη μετάβαση από τον εντερικό αυλό στη συστηματική κυκλοφορία

flopped), με την απέκκριση του ΕΑΜΔ να περιορίζεται από την απορρόφησή του από το σημείο της ένεσης και όχι από τον μεταβολισμό του φαρμάκου.¹² Πρόκειται για την εξαίρεση στον κανόνα, σύμφωνα με τον οποίο η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης είναι μεγαλύτερη από τη σταθερά του ρυθμού απέκκρισης.²¹ Σε αυτήν τη μορφή φαρμακοκινητικής, ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στο πλάσμα αντικατοπτρίζει καλύτερα τον ρυθμό απορρόφησης παρά τον ρυθμό απέκκρισης.²⁰

Ως γενικός κανόνας, απαιτούνται 5 χρόνοι ημιζωής μέχρι τα επίπεδα σταθερής κατάστασης να φτάσουν περίπου το 97%.²² Ο ρυθμός απορρόφησης των φαρμάκων από τους σκελετικούς μύες εξαρτάται από παράγοντες, όπως είναι η τεχνική της ένεσης και η φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμάκου, η κατανομή του λίπους και η αιματική παροχή του μυός στον οποίο χορηγείται το φάρμακο.²³ Όσον αφορά στον ρόλο του όγκου του χορηγούμενου φαρμάκου στον ρυθμό της απορρόφησης του και στον χρόνο ημιζωής του, πιθανώς η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης να ελαττώνεται όσο μεγαλώνει ο όγκος του φαρμάκου που ενίεται.^{24,25}

ΕΑΜΔ 1ης γενιάς

Τα ΕΑΜΔ 1ης γενιάς αποτελούν συνδυασμούς εστέρος του φαρμάκου με λιπαρό οξύ μακράς αλυσού και η εστεροποίηση έχει σαν αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη λιποδιαλυτότητα του φαρμάκου, έτσι αυτό μπορεί να διαλυθεί

σε ελαιώδη βάση: σησαμέλαιο, καρυδέλαιο ή συνθετικό φυτικό έλαιο.¹⁹ Παλαιότερες μικρές μελέτες^{26,27} είχαν δείξει ότι το σησαμέλαιο αποδομείται βραδύτερα από το συνθετικό φυτικό έλαιο.

Γενικά, τα προφάρμακα είναι εστέρες που, κατά την υδρόλυση στο σώμα, μετατρέπονται σε βιοδραστικά φάρμακα. Σε αυτήν τη μορφή depot φαρμάκου, συντίθενται εστέρες του φαρμάκου που σχηματίζουν ένα απόθεμά του, ο ρυθμός απορρόφησης του οποίου ελέγχεται από την τμηματική απελευθέρωσή του από αυτό το απόθεμα προς τους ιστούς με ρυθμό αντίστοιχο του οποίου οι εστέρες του φαρμάκου ανανεώνουν το δραστικό μόριό του.²⁸

Το διάλυμα που δημιουργείται, χορηγείται με βαθιά ενδομυϊκή (im) ένεση, που μπορεί να είναι επώδυνη. Από την αποθήκη που δημιουργείται στον μυϊκό ιστό, ο εστέρας εγκαταλείπει το έλαιο βραδέως. Το ενεργό υδρόφιλο συστατικό του εστέρα, που είναι το αντιψυχωσικό φάρμακο, κατευθύνεται στο διάμεσο διαμέρισμα της κυκλοφορίας. Το εστεροποιημένο φάρμακο υδρολύεται ταχέως από εστεράσες του πλάσματος επιτρέποντας την είσοδο του φαρμάκου στον εγκέφαλο.^{11,29,30}

Στην περίπτωση των ΕΑΜΔ που περιέχουν εστεροποιημένη άλυσιο, περίπου 95% του διαλύματος που ενίεται παραμένει στην περιοχή της ένεσης.³¹ Το υπόλοιπο 5% μοιράζεται μεταξύ δέρματος, οστών και σπλαγχνικών ιστών και δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μη-

χανισμό βραδείας απελευθέρωσης του φαρμάκου.^{31,32} Για να φτάσουν τα φάρμακα σε σταθερή κατάσταση με επανειλημμένες ενέσεις, απαιτείται διάστημα εβδομάδων ως μηνών με την απέκκρισή τους να είναι επίσης βραδεία.^{29,32}

Αλοπεριδόλη

Είναι σχεδόν αδιάλυτη στο ύδωρ και ετοιμάζεται σε διάλυμα σιρασμέλαιου. Μετά την *im* χορήγηση, το φάρμακο απελευθερώνεται βραδέως, υδρολύεται από εστεράσες του πλάσματος και αποθηκεύεται εντός ημερών σε λιπώδεις αποθήκες σε διάφορες περιοχές του οργανισμού, εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος.^{33–35} Η υδρόλυση από τις εστεράσες οδηγεί στη δημιουργία αλοπεριδόλης και δεκανοϊκού οξέος³⁶ με την πρώτη να μεταβολίζεται στο ήπαρ, κυρίως μέσω οξειδωτικής Ν-αποακυλίωσης.³⁷ Το σιρασμέλαιο μπορεί να απορροφηθεί στο λεμφικό σύστημα και, επιπλέον, να καθυστερήσει τη διαδικασία της υδρόλυσης συμβάλλοντας στην παρατεταμένη διάρκεια δράσης του φαρμάκου.^{38,39}

Η φαρμακοκινητική της ακολουθεί το μοντέλο *flip-flop* με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να επιτυγχάνεται περίπου την 7η ημέρα και τον χρόνο ημιζωής να είναι περίπου 3 εβδομάδες.^{35,38} Μετά τη δεύτερη ένεση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται και συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται σε 2–3 μήνες.⁴⁰ Η συνήθης δόση συντήρησης γενικά ισοδυναμεί με 10–15 φορές το επίπεδο της προηγούμενης ημερήσιας *per os* δόσης, αναλόγως και της κλινικής απόκρισης του ασθενούς, και φαίνεται να βρίσκεται κοντά στα 150 mg. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με δόσεις πάνω από τα 450 mg τον μήνα.^{14,16,22,35}

Ζουκλοπενθιζόλη

Φαρμακοτεχνικά, διατίθεται ως δεκανοϊκός εστέρας του φαρμάκου διαλυμένος σε λεπτό φυτικό έλαιο.⁴¹ Στο δοσολογικό φάσμα 50–800 mg, κορυφαία επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται 1 εβδομάδα μετά την ένεση και ανιχνεύσιμη ποσότητά του υπάρχει για 28 ημέρες.⁴² Κλινικά, η επίδρασή της διαρκεί 2–4 εβδομάδες,^{41,43} ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 19 ημέρες και ο χρόνος μέχρι την επίτευξη σταθερής κατάστασης είναι περίπου 12 εβδομάδες.^{29,31,44}

Άτυπα ΕΑΜΔ

Ρισπεριδόνη

Είναι το πρώτο άτυπο αντιψυχωσικό που διατέθηκε σε ενέσιμη μορφή μακράς δράσης. Το ενέσιμο σκεύασμα περιέχει ρισπεριδόνη μέσα σε μικροσφαιρίδια βιοαποδομήσιμου πολυμερούς από γλυκολικό και γαλακτικό οξύ τα οποία υδρολύονται βραδέως *in vivo* και απελευθε-

ρώνουν το φάρμακο.⁴⁵ Το πολυμερές είναι εγκεκριμένο για χρήση σε ανθρώπους λόγω της βιολογικής του συμβατότητας και της χαμηλής του τοξικότητας.⁴⁶ Η βιολογική του αποδόμηση είναι χρήσιμη ως μέθοδος σταθερής, συνεχούς απελευθέρωσης φαρμάκου χωρίς να χρειάζεται χειρουργική παρέμβαση, παρά μόνο η χορήγηση της ένεσης.^{47,48}

Μετά από μία μόνο χορήγηση, ο χρόνος ημιζωής εκτιμάται ότι είναι 4–6 ημέρες. Στην κλινική πράξη, η κατάσταση είναι περισσότερο σύνθετη καθώς αρχικά δεν απελευθερώνεται φάρμακο (απελευθερώνεται λιγότερο από 1% της δόσης κυρίως από την επιφάνεια των μικροσφαιριδίων) για μερικές εβδομάδες μέχρι να αρχίσει η κατάτμηση των μικροσφαιριδίων. Η απελευθέρωση του φαρμάκου λαμβάνει χώρα μετά από περίπου 3 εβδομάδες, θεραπευτικά επίπεδα επιτυγχάνονται στις 4–6 εβδομάδες και σταθερή κατάσταση στο πλάσμα μετά από περίπου 8 εβδομάδες.^{49–51} Τα χαρακτηριστικά αποδόμησης των μικροσφαιριδίων είναι αυτά που καθορίζουν τη συχνότητα χορήγησης της ένεσης: καθυστέρηση της χορήγησης κατά μία εβδομάδα οδηγεί σε ελάττωση της δραστικής συγκέντρωσης στο 35% της ελάχιστης συγκέντρωσης σταθερής κατάστασης.⁵² Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι 4 ημέρες, ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις του σε αυτό υπάρχουν για ως περίπου 7 εβδομάδες μετά από μία μόνο χορήγηση και τα μεσοδιαστήματα χορήγησης είναι 2 εβδομάδες.⁵³

Η *im* χορήγηση γίνεται στον γλουτιαίο μυ αν και, πιθανώς, οι χορηγήσεις τόσο στον γλουτιαίο όσο και στον δελτοειδή παρουσιάζουν βιοϊσοδυναμία στις ίδιες δόσεις αναφορικά τόσο με τα κορυφαία όσο και με τα συνολικά επίπεδα στο πλάσμα. Επιπλέον, σε αμφότερες τις χορηγήσεις, η φαρμακοκινητική παρουσιάζει αντιστοιχία με τη δόση.⁵⁴ Αν διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου, επαρκή επίπεδά του διατηρούνται στο πλάσμα για περίπου 4–5 εβδομάδες πριν την ταχεία ελάττωσή τους και με τη συμπλήρωση 8 εβδομάδων πρακτικά δεν υπάρχει φάρμακο στον οργανισμό.⁵⁵

Ο καλύτερος τρόπος τιτλοποίησης του φαρμάκου είναι ο καθορισμός της απαιτούμενης δόσης *per os* ρισπεριδόνης και η μετατροπή της στην ισοδύναμη δόση ενέσιμου φαρμάκου. Συνήθως αντιστοιχούν 25 mg κάθε 2 εβδομάδες σε 2 mg *per os* ρισπεριδόνης και 50 mg κάθε 2 εβδομάδες σε 4 mg *per os* ρισπεριδόνης.^{16,49,50} Ο μεταβολισμός της σε 9-OH-ρισπεριδόνη (παλιπεριδόνη) διαμεσολαβείται από το ισοένζυμο 2D6 του κυτοχρώματος P450.⁵⁶

Ολανζαπίνη

Πρόκειται για συνδυασμό ολανζαπίνης και παμοϊκού οξέος υπό μορφή κρυσταλλικού άλατος διαλυμένου σε

ύδωρ.⁴¹ Ο σχηματισμός αδιάλυτου άλατος είναι μία απλή μέθοδος τροποποίησης του φαρμάκου ώστε να αποκτήσει προφίλ παρατεταμένης αποδέσμευσης⁵⁷ και απλοποιεί τη φαρμακοκινητική καθώς το φάρμακο παραμένει άθικτο σε ένα βιολογικό υγρό.¹¹ Όταν ενίεται στον γλουτιαίο μυ, αυτό το οργανικό άλας διαλύεται *in situ* βραδέως στην ολανζαπίνη, που είναι η ελεύθερη βάση και απορροφάται ταχέως στον μυϊκό ιστό, και στο παμοϊκό οξύ, το οποίο είναι πρακτικά αδιάλυτο στο ύδωρ.⁵⁸

Συγκεντρώσεις του φαρμάκου παρατηρούνται στο πλάσμα αμέσως μετά την ένεση και διατηρούνται λόγω της παρατεταμένης im απορρόφησης, με τον χρόνο ημιζωής να είναι περίπου 30 ημέρες,¹³ κάτι που επιτρέπει τη χορήγηση της ένεσης σε διαστήματα 2 ή 4 εβδομάδων.^{59,60} Μετά την ένεση, κορυφαία επίπεδα στο πλάσμα παρατηρούνται σε 2–4 ημέρες⁶¹ ενώ ο χρόνος για την επίτευξη σταθερής κατάστασης, με τακτική χορήγηση της ένεσης, είναι περίπου 8–12 εβδομάδες.^{13,61} Το φάρμακο είναι εγκεκριμένο για χορήγηση στον γλουτιαίο μυ²⁰ με την ένεση στον δελτοειδή να είναι λιγότερο αποτελεσματική.⁶² Η παμοϊκή ολανζαπίνη διαλύεται ευχερώς σε υδατικά περιβάλλοντα, όπως στο πλάσμα, και, κατά συνέπεια, οι φαρμακοκινητικές της ιδιότητες εξαρτώνται από τη μέθοδο χορήγησής της.⁴¹

Οι κύριες μεταβολικές οδοί της ολανζαπίνης περιλαμβάνουν τη γλυκουρονιδίωση και την οξειδωση μέσω του κυτοχρώματος P450. Από τα ισοένζυμα του τελευταίου, κύριο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει το 1A2 ενώ μικρότερο ρόλο έχει το 2D6.⁵⁶

Παλιπεριδόνη

Πρόκειται για τον παλμιτικό εστέρα της παλιπεριδόνης που παρασκευάζεται ως εναιώρημα νανοκρυστάλλων σε υδατικό διάλυμα.⁶³ Η πολύ χαμηλή διαλυτότητα στο ύδωρ συνεπάγεται βραδεία απελευθέρωση του φαρμάκου μετά την im χορήγηση στον δελτοειδή ή στον γλουτιαίο μυ.⁶⁴ Η υδρόλυση των μορίων του φαρμάκου οδηγεί στην απελευθέρωση παλιπεριδόνης και παλμιτικού οξέος παρουσιάζοντας διφασική απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία:⁶⁵ ένα μέρος εισέρχεται σχετικά ταχέως στο κεντρικό διαμέρισμα με διεργασίες φαρμακοκινητικής μηδενικής τάξεως ενώ το υπόλοιπο εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία, μετά από κάποιο διάστημα, με διεργασίες φαρμακοκινητικής πρώτης τάξεως.¹⁶

Μετά τη χορήγηση, το ισότονο υδατικό διάλυμα εισχωρεί εύκολα στον μυϊκό ιστό. Κατόπιν, τα μόρια της αδιάλυτης παλμιτικής παλιπεριδόνης εντοπίζονται στο σημείο της ένεσης ως συσσωματώματα και, εξαιτίας της πολύ χαμηλής υδατοδιαλυτότητάς τους, διαλύονται βραδέως στο διάμεσο διαμέρισμα στο σημείο της im έ-

νεσης πριν να λάβει χώρα η υδρόλυσή τους σε παλμιτικό οξύ και παλιπεριδόνη από εστεράσες.¹⁶

Σε αντιδιαστολή προς τη ρισπεριδόνη της οποίας αποτελεί ενεργό μεταβολίτη, η ενέσιμη παλιπεριδόνη επιτρέπει την άμεση φόρτιση χωρίς να απαιτεί ταυτόχρονη λήψη φαρμάκου *per os*. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη επιφάνεια των νανοκρυστάλλων που οδηγεί σε ταχεία απελευθέρωση του φαρμάκου την πρώτη ημέρα, επομένως ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί συγκέντρωση σταθερής κατάστασης είναι βραχύς. Χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες (μετά από τις δύο πρώτες ενέσεις την αρχική εβδομάδα) με τη δεύτερη ένεση να μπορεί να χορηγηθεί 4 ημέρες πριν ή μετά την ημέρα 8 (που είναι η προγραμματισμένη ημέρα χορήγησης της δεύτερης δόσης, μία εβδομάδα μετά την πρώτη). Οι δόσεις συντήρησης μπορούν να χορηγηθούν 7 ημέρες πριν ή μετά την καθορισμένη ημερομηνία χορήγησης.^{63,66}

Η χορήγηση στον δελτοειδή φαίνεται να εξασφαλίζει υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση –εκτιμάται σε περίπου 28% με μία μόνο δόση–⁶³ που πιθανώς οφείλεται στον διαφορετικό ρυθμό απορρόφησης επειδή υπάρχει αρκετός λιπώδης ιστός στον γλουτιαίο μυ. Αργότερα όμως, κατά τη θεραπεία συντήρησης, είναι αποδεκτό να γίνεται εναλλαγή των θέσεων χορήγησης του φαρμάκου μεταξύ δελτοειδούς και γλουτιαίου μυός.

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες και μπορεί να διαρκέσει ως 18 εβδομάδες, ο χρόνος ημιζωής είναι 25–49 ημέρες επιτρέποντας τη χορήγηση της ένεσης μία φορά τον μήνα^{68–71} και ο χρόνος μέχρι την επίτευξη σταθερής κατάστασης περίπου 20 εβδομάδες.⁷² Η κατά προσέγγιση ισοδυναμία δόσεων με την ενέσιμη ρισπεριδόνη μακράς δράσης είναι περίπου 2:1: για παράδειγμα, αν ο ασθενής λαμβάνει 50 mg ρισπεριδόνης κάθε 2 εβδομάδες, η αντίστοιχη δόση παλιπεριδόνης είναι 100 mg ανά μήνα.^{16,63}

Το 2015 εγκρίθηκε στις ΗΠΑ (έναν χρόνο αργότερα στην Ευρώπη) η παλιπεριδόνη μακράς δράσης που χορηγείται κάθε 3 μήνες.⁷³ Απαιτείται η προηγούμενη κλινική σταθεροποίηση με παλιπεριδόνη μακράς δράσης που χορηγείται ανά μήνα για τουλάχιστον 4 μήνες ώστε να καθοριστεί με ακρίβεια η δόση του φαρμάκου, –που εκτιμάται ότι είναι 3,5 φορές η τιμή της δόσης της μηνιαίας ένεσης– το οποίο χορηγείται im στον δελτοειδή ή στον γλουτιαίο μυ.^{73,74} Η πρώτη ένεση χορηγείται την ημέρα που ήταν προγραμματισμένη η χορήγηση της μηνιαίας ένεσης με περιθώριο απόκλισης μίας εβδομάδας.⁷⁴

Αυτή η ένεση διαφέρει φαρμακοτεχνικά από την ένεση που χορηγείται κάθε μήνα όσον αφορά στο αυξημένο μέγεθος των νανοκρυσταλλικών μορίων που παρέχει εκτεταμένη, σταθερή απελευθέρωση του φαρμάκου επι-

τρέποντας μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων.⁷⁵ Η απελευθέρωση του φαρμάκου ξεκινά την 1η ημέρα και διαρκεί για ως 18 μήνες. Μετά από μία μόνο ένεση, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνεται σταδιακά φτάνοντας στη μέγιστη συγκέντρωση σε περίπου 30–33 ημέρες. Ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 75 ημέρες και ο χρόνος μέχρι την επίτευξη σταθερής κατάστασης περίπου 52 εβδομάδες.⁷⁵ Η ένεση στον δελτοειδή οδηγεί σε υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση κατά 11–12%.⁷⁶

Η παλιπεριδόνη παρουσιάζει ελάχιστη εμπλοκή με τα ισοένζυμα 2D6 και 3A4 του κυτοχρώματος P450 καθώς, πρωταρχικά, παρουσιάζει νεφρική απέκκριση.⁵⁶

Αριπιπραζόλη

Διατίθεται ως διάλυμα κρυσταλλικής μονοϋδρικής αριπιπραζόλης σε μορφή ξηράς σκόνης και ενός ξεχωριστού υδατικού διαλύματος.^{77,78} Η λυόφιλη σκόνη σχηματίζει το ενέσιμο διάλυμα όταν αναμειγνύεται με το υδατικό διάλυμα.⁷⁹ Το συνιστώμενο μεσοδιάστημα χορήγησης είναι ο μήνας και, πάντως, όχι λιγότερο από 26 ημέρες μετά την τελευταία ένεση. Χορηγείται στον γλουτιαίο ή στον δελτοειδή μυ.²⁰ Κορυφαία επίπεδα στο πλάσμα διαπιστώνονται 6–7 ημέρες μετά τη χορήγηση της ένεσης, ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 30–46 ημέρες και ο χρόνος για να επιτευχθεί σταθερή κατάσταση περίπου 20 εβδομάδες.⁷⁸

Της χορήγησης του ενέσιμου φαρμάκου προηγείται per os θεραπεία με 10–20 mg του φαρμάκου ημερησίως για περίπου 2 εβδομάδες, η οποία συνεχίζεται για άλλες 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της ένεσης.⁷⁸ Στη συνθήκη σταθερής κατάστασης, τα κορυφαία επίπεδα στο πλάσμα είναι ως 50% υψηλότερα συγκριτικά με τα κορυφαία επίπεδα μετά την πρώτη δόση.^{78–80}

Η συστηματική απορρόφηση της αριπιπραζόλης είναι βραδεία και παρατεταμένη λόγω της χαμηλής διαλυτότητας των μορίων της.⁷⁹ Παρότι η έκθεση στο φάρμακο είναι παρόμοια, ο ρυθμός απορρόφησης φαίνεται πως είναι υψηλότερος όταν το φάρμακο ενίεται στον δελτοειδή έναντι του γλουτιαίου μυός, πιθανώς λόγω της μικρότερης μάζας του και της υψηλότερης παροχής αίματος σε αυτόν. Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη κορυφαίων επιπέδων στο πλάσμα υπολογίζεται σε περίπου 4 ημέρες για τη χορήγηση στον δελτοειδή και σε 5–7 ημέρες για τη χορήγηση στον γλουτιαίο.⁸⁰

Συζήτηση

Η θέση των ΕΑΜΔ στη θεραπεία της σχιζοφρένειας και άλλων ψυχώσεων είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα παρά το γεγονός ότι ίσως να μην χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη. Τα

πρώτα 2–5 χρόνια μετά την έναρξη της σχιζοφρένειας θεωρούνται σημαντικά για τον καθορισμό της μακροχρόνιας πρόγνωσης των ασθενών⁸¹ με την πτωχή τήρηση των ιατρικών οδηγιών για τη λήψη per os αγωγής να θεωρείται η συχνότερη αιτία υποτροπής.⁸² Τα ΕΑΜΔ μπορεί να προσφέρουν ένα πλεονέκτημα, όσον αφορά στην τήρηση των οδηγιών, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση του κινδύνου υποτροπής στα πρώιμα στάδια της νόσου ή σε ασθενείς κατά το πρώτο επεισόδιο.^{83,84}

Η καλή κατανόηση της φαρμακοκινητικής τους μπορεί να βελτιώσει το αποτέλεσμα της έκβασης των ασθενών επειδή διευκολύνει τη βελτιστοποίηση της φαρμακοθεραπείας επιτρέποντας την εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων.²⁰ Αυτά τα φάρμακα, σε σύγκριση με την per os αγωγή, διατηρούν σταθερά θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα, κατά την περίοδο μεταξύ των ενέσεων, και δεν έχουν το πρόβλημα της βιοδιαθεσιμότητας που σχετίζεται με τον μεταβολισμό και την απορρόφησή τους.^{4,16} Οι ασθενείς δεν χρειάζεται να θυμούνται να λαμβάνουν καθημερινά φάρμακα ενώ ο κίνδυνος υπερδοσολογίας είναι χαμηλότερος.¹⁶ Επιπλέον, βοηθούν στην τακτική επαφή με τον γιατρό και στη δημιουργία καλής θεραπευτικής σχέσης.⁸⁵

Στην Ελλάδα, κυκλοφορούν αυτή τη στιγμή 2 ΕΑΜΔ 1ης γενιάς (αλοπεριδόλη και ζουκλοπενθιξόλη) και 4 νεότερα ΕΑΜΔ (ρισπεριδόνη, παλιπεριδόνη, ολανζαπίνη, αριπιπραζόλη). Ως προς τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τα φάρμακα 1ης γενιάς είναι συνδυασμοί εστέρος του φαρμάκου με λιπαρό οξύ μακράς αλύσου. Η εστεροποίηση έχει σαν αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη λιποδιαλυτότητα του φαρμάκου και, κατά συνέπεια, αυτό μπορεί να διαλυθεί σε ελαιώδη βάση. Οι φαρμακοτεχνικές μορφές των νεότερων ΕΑΜΔ είναι διαφορετικές αλλά κοινό χαρακτηριστικό όλων των φαρμάκων είναι η αποθήκευσή τους σε ένα απόθεμα φαρμάκου στον μυ που χορηγείται η ένεση και, από εκεί, η βραδεία απελευθέρωσή τους (πίνακας 3).

Όλα τα ΕΑΜΔ μπορούν να χορηγηθούν μία φορά κάθε μήνα, κάτι που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα, με δύο εξαιρέσεις: τη ρισπεριδόνη, η οποία πρέπει να χορηγείται κάθε δύο εβδομάδες, και τη νέα μορφή παλιπεριδόνης που χορηγείται κάθε τρεις μήνες. Επιπλέον, για τη ρισπεριδόνη και την αριπιπραζόλη είναι απαραίτητη η συγχορήγηση με per os αγωγή για το πρώτο διάστημα.

Η ύπαρξη αρκετών ΕΑΜΔ δίνει στον κλινικό γιατρό τη δυνατότητα να επιλέξει το καταλληλότερο από αυτά τα φάρμακα και, αν χρειάζεται, να τα συνδυάσει με per os αγωγή. Σε κάθε περίπτωση όμως είναι σημαντική η γνώση βασικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του ΕΑΜΔ που θα χρησιμοποιηθεί ώστε να μεγιστοποιηθεί το όφελος για τον ασθενή και να ελαττωθούν οι πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 3. Φαρμακοτεχνικές μορφές ΕΑΜΔ.^{19,35,41,63,65,75,77,78}

ΕΑΜΔ 1ης γενιάς	
Αλοπεριδόλη	Συνδυασμοί εστέρος του φαρμάκου με λιπαρό οξύ μακράς αλύσου (συνήθως δεκανοϊκό οξύ)
Ζουκλοπενθιζόλη	Διάλυση σε ελαιώδη βάση (σησαμέλαιο, καρυδέλαιο, φυτικό έλαιο)
Άτυπα ΕΑΜΔ	
ΡΙσπεριδόνη	Μικροσφαιρίδια βιοαποδομήσιμου πολυμερούς από γλυκολικό και γαλακτικό οξύ
Ολανζαπίνη	Βάση (ολανζαπίνη) και οξύ (παμοϊκό οξύ) Κρυσταλλικό άλας
Παλιπεριδόνη	Παλμιτικός εστέρας παλιπεριδόνης
Χορήγηση ανά μήνα	Εναιώρημα ναοκρυστάλλων σε υδατικό διάλυμα
Χορήγηση ανά 3 μήνες	Αυξημένο μέγεθος ναοκρυστάλλων
Αριπιπραζόλη	Κρυσταλλική μονοϋδρική αριπιπραζόλη σε μορφή ξηράς σκόνης και ξεχωριστό υδατικό διάλυμα

Βιβλιογραφία

- Gaebel W, Riesbeck M. Are there clinically useful predictors and early warning signs for pending relapse? *Schizophr Res* 2014, 152:469–477, doi: 10.1016/j.schres.2013.08.003
- Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, McEvoy J, Green A et al, HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 2004, 185:18–24, doi: 10.1192/bjp.185.1.18
- Fleischhacker WW, Miyamoto S. Pharmacological treatment of schizophrenia: current issues and future perspectives. *Clin Neuropsychopharmacol Ther* 2016, 7:1–8, doi: 10.5234/cnpt.7.1
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013, 14:2–44, doi: 10.3109/15622975.2012.739708
- Llorca P, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry* 2013, 13:340, doi: 10.1186/1471-244X-13-340
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011, 168:603–609, doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10081224
- Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998, 8:55–66, doi: 10.1016/S0924-977X(97)00045-X
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018, 20:97–170, doi: 10.1111/bdi.12609
- Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: Systematic review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009, 52:S29–S36, doi: 10.1192/bjp.195.52.s29
- Kane JM. Utilization of long-acting antipsychotic medication in patient care. *CNS Spectrums* 2006, 11:1–7, doi: 10.1017/S1092852900025852
- Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res* 2013, 36:651–659, doi: 10.1007/s12272-013-0105-7
- Ereshefsky L, Mascarenas CA. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Psychiatry* 2003, 64(Suppl 16):S18–S23, PMID: 14680415
- Heres S, Kraemer S, Bergstrom RF, Detke HC. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol* 2014, 29:299–312, doi: 10.1097/YIC.000000000000040
- Puri BK. *Drugs in Psychiatry*. Oxford University Press, Oxford, 2013
- Southwood RL, Fleming VH, Huckaby G. *Concepts in clinical pharmacokinetics*. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 2018
- Spanarello S, La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol* 2014, 9:310–317, doi: 10.2174/15748847113089990051
- Toutain PL, Bousquet-Melou A. Plasma terminal half-life. *J Vet Pharmacol Ther* 2004, 27:427–439, doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00600.x
- Marder SR, Hubbard JW, Van Putten T, Midha KK. Pharmacokinetics of long-acting injectable neuroleptic drugs: clinical implications. *Psychopharmacology* 1989, 98:433–439, doi: 10.1007/bf00441937
- Jann MW, Penzak SR. Long-acting injectable second-generation antipsychotics: An update and comparison between agents. *CNS Drugs* 2018, 32:241–257, doi: 10.1007/s40263-018-0508-6
- Lee LHN, Choi C, Collier AC, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. The pharmacokinetics of second-generation long-acting injectable antipsychotics: Limitations of monograph values. *CNS Drugs* 2015, 29:975–983, doi: 10.1007/s40263-015-0295-2
- Jambhekar SS, Breen PH. *Basic pharmacokinetics*. Pharmaceutical Press, London, 2012
- Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. *CNS Spectrums* 2013, 18(Suppl 1):S55–S68, doi: 10.1017/S1092852913000783
- Yin J, Collier AC, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. Paliperidone palmitate long-acting injectable given intramuscularly in the deltoid versus the gluteal muscle: are they therapeutically equivalent? *J Clin Psychopharmacol* 2015, 35:447–449, doi: 10.1097/JCP.0000000000000361
- Hirano K, Yamada H. Studies on the absorption of practically water-insoluble drugs following injection: IV. An approach for predicting relative intramuscular absorption rates of a drug in oily solution, aqueous

- suspension and aqueous surfactant solution in rats. *Chem Pharm Bull* 1981, 29:1410–1415, doi: 10.1248/cpb.29.1410
25. Hirano K, Ichihashi T, Yamada H. Studies on the absorption of practically water-insoluble drugs following injection. II. Intramuscular absorption from aqueous suspensions in rats. *Chem Pharm Bull* 1981, 29:817–827, doi: 10.1248/cpb.29.519
 26. Jørgensen A. Pharmacokinetic studies in volunteers of intravenous and oral cis (Z)-flupentixol and intramuscular cis (Z)-flupentixol decanoate in Viscolec. *Eur J Clin Pharmacol* 1980, 18:355–360, doi: 10.1007/BF00561395
 27. Knudsen P, Hansen LB, Højholdt K, Larsen NE. Long-term depot neuroleptic treatment with perphenazine decanoate. I. Efficacy and side effects in a 12 month study of 42 drug monitored psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985, 322:S29–S40, PMID: 3907279
 28. Chaudhari K, Patel MM, Mehta PJ. Long-acting injectables: Current perspectives and future promise. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2019, 36:137–181, doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2018025649
 29. Barnes TRE, Curson DA. Long-term depot antipsychotics: a risk-benefit assessment. *Drug Safety* 1994, 10:464–479, doi: 10.2165/00002018-199410060-00005
 30. Dencker SJ, Axelsson R. Optimising the use of depot antipsychotics. *CNS Drugs* 1996, 6:367–381, doi: 10.2165/00023210-199606050-00004
 31. Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinet* 1985, 10:315–333, doi: 10.2165/00003088-198510040-00003
 32. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PR. Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44:518–521, doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800180028005
 33. Groves JE. Prescribing long-acting neuroleptics. *Drug Ther* 1979, 9:106–111
 34. Groves JE, Mandel MR. The long-acting phenothiazines. *Arch Gen Psychiatry* 1975, 32:893–900, doi: 10.1001/archpsyc.1975.01760250085009
 35. McCutcheon R, Kaar SJ, Howes OD. Drugs to treat schizophrenia and psychosis (Dopamine antagonists and partial agonists other than clozapine). In: Haddad P, Nutt D (eds) *Seminars in Clinical Psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge, 2020
 36. Beresford R, Ward A. Haloperidol decanoate. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in psychosis. *Drugs* 1987, 33:31–49, doi: 10.2165/00003495-198733010-00002
 37. Forsman A, Ohman R. Pharmacokinetic studies on haloperidol in man. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976, 20:319–336, PMID: 822989
 38. Froemming JS, Lam YW, Jann MW, Davis CM. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clin Pharmacokinet* 1989, 17:396–423, doi: 10.2165/00003088-198917060-00004
 39. Jorgensen A, Gottfries CG. Pharmacokinetic studies on flupentixol and flupentixol decanoate in man using tritium labeled compounds. *Psychopharmacology* 1972, 27:1–10, doi: 10.1007/BF00421951
 40. Reyntjens AJM, Heykants JJP, Woestenborghs RJH, Gelders YG, Aerts TJL. Pharmacokinetics of haloperidol decanoate. A 2-year follow-up. *Int Pharmacopsychiatry* 1982, 17:238–246, doi: 10.1159/000468580
 41. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009, 52:S13–S19, doi: 10.1192/bjp.195.52.s13
 42. Aaes-Jorgensen T. Pharmacokinetics of three different injectable zuclopenthixol preparations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989, 13:77–85, doi: 10.1016/0278-5846(89)90005-5
 43. Baastrop PC, Ahlfors UG, Bjerkenstedt L, Dencker SJ, Fensbo C, Gravem A et al. A controlled Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopenthixol in the treatment of acute psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1993, 87:48–58, doi: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03329.x
 44. Viala A, Ba B, Durand A, Gouezo F, Hou N, Jorgensen A. Comparative study of the pharmacokinetics of zuclopenthixol decanoate and fluphenazine decanoate. *Psychopharmacology (Berl)* 1988, 94:293–297, doi: 10.1007/bf00174677
 45. Ramstack M, Grandolfi G, Mannaert E, D'Hoore P, Lasser R. Long-acting risperidone: prolonged-release injectable delivery of risperidone using medisorbò microsphere technology. *Schizophr Res* 2003, 60:314, doi: 10.1016/S0920-9964(03)80260-8
 46. Shive MS, Anderson JM. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Adv Drug Deliv Rev* 1997, 28:5–24, doi: 10.1016/S0169-409X(97)00048-3
 47. Choi J, Seo K, Yoo J. Recent advances in PLGA particulate systems for drug delivery. *J Pharm Inv* 2012, 42:155–163, doi: 10.1007/s40005-012-0024-5
 48. Park EJ, Tak TH, Na DH, Lee KC. Effect of PEGylation on stability of peptide in poly(lactide-co-glycolide) microspheres. *Arch Pharm Res* 2010, 33:1111–1116, doi: 10.1007/s12272-010-0718-z
 49. Eerdekens M, Van Hove I, Remmerie B, Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004, 70:91–100, doi: 10.1016/j.schres.2003.11.001
 50. Gefvert O, Eriksson B, Persson P, Helldin L, Björner A, Mannaert E et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005, 8:27–36, doi: 10.1017/S1461145704004924
 51. Rawat A, Stippler E, Shah VP, Burgess DJ. Validation of USP apparatus 4 method for microsphere in vitro release testing using Risperdal Consta. *Int J Pharm* 2011, 420:198–205, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.035
 52. Samtani MN, Sheehan JJ, Fu DJ, Remmerie B, Sliwa JK, Alphs L. Management of antipsychotic treatment discontinuation and interruptions using model-based simulations. *Clin Pharmacol Adv Applic* 2012, 4:25–40, doi: 10.2147/CPAA.S32735
 53. Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, Baldessarini RJ. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: new formulations and new agents. *CNS Drugs* 2002, 16:249–261, doi: 10.2165/00023210-200216040-00004
 54. Thyssen A, Rusch S, Herben V, Quiroz J, Mannaert E. Risperidone long-acting injection: Pharmacokinetics following administration in deltoid versus gluteal muscle in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 2010, 50:1011–1021, doi: 10.1177/0091270009355156
 55. Wilson WH. A visual guide to expected blood levels of long-acting injectable risperidone in clinical practice. *J Psychiatr Pract* 2004, 10:393–401, doi: 10.1097/00131746-200411000-00009
 56. Biglow M, Flincum M. Long-acting injectable antipsychotics. In: Cohen H (ed) *Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing*. McGraw Hill Education, 2015
 57. Chaudhari K, Patel MM, Mehta PJ. Long-acting injectables: Current perspectives and future promise. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2019, 36:137–181, doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2018025649
 58. Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010, 6:261–267, doi: 10.2147/ndt.s3072
 59. Chue P, Chue J. A review of olanzapine pamoate. *Expert Opin Pharmacother* 2012, 13:1661–1670, doi: 10.1517/14656566.2012.686169

60. Naber D. Olanzapine pamoate for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:627–633, doi: 10.1517/14656566.2011.553193
61. Kurtz D, Bergstrom R, McDonnell DP, Mitchell M. Pharmacokinetics (PK) of multiple doses of olanzapine long acting injection (OLAI), an intramuscular (IM) depot formulation of olanzapine (OLZ), in stabilized patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008, 63:S288
62. Mitchell M, Kothare P, Bergstrom R, Zhao F, Yu Jen K, Walker D et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of olanzapine long-acting injection: an open-label, multicenter, nonrandomized study in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2013, 35:1890–1908, doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.023
63. Chue P, Chue J. A review of paliperidone palmitate. *Expert Rev Neurother* 2012, 12:1383–1397, doi: 10.1586/ern.12.137
64. Gilday E, Nasrallah HA. Clinical pharmacology of paliperidone palmitate a parenteral long-acting formulation for the treatment of schizophrenia. *Rev Recent Clin Trials* 2012, 7:2–9, doi: 10.2174/157488712799363307
65. Gopal S, Gassman-Mayer C, Palumbo J, Samtani MN, Shiwach R, Alphs L. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010, 26:377–387, doi: 10.1185/03007990903482772
66. Citrome L, Jaffe A, Levine J. Treatment of schizophrenia with depot preparations of fluphenazine, haloperidol, and risperidone among inpatients at state-operated psychiatric facilities. *Schizophr Res* 2010, 119:153–159, doi: 10.1016/j.schres.2010.02.1066
67. Hough S, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010, 116:107–117, doi: 10.1016/j.schres.2009.10.026
68. 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, 48:585–600, doi: 10.2165/11316870-000000000-00000
69. Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 2012, 72:1137–1160, doi: 10.2165/11208640-000000000-00000
70. Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010, 13:635–647, doi: 10.1017/S1461145709990988
71. Sedky K, Nazir R, Lindenmayer JP, Lippman S. Paliperidone palmitate: Once monthly treatment option for schizophrenia. *Current Psychiatry Online* 2010, 9:48–50
72. Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs* 2010, 24:227–244, doi: 10.2165/11203810-000000000-00000
73. Samtani MN, Nandy P, Ravenstijn P, Remmerie B, Vermeulen A, Russu, A et al. Prospective dose selection and acceleration of paliperidone palmitate 3-month formulation development using a pharmacometric bridging strategy. *Br J Clin Pharmacol* 2016, 82:1364–1370, doi: 10.1111/bcp.13050
74. Gopal S, Vermeulen A, Nandy P, Ravenstijn P, Nuamah I, Buron Vidal JA et al. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2015, 31:2043–2054, doi: 10.1185/03007995.2015.1085849
75. Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, Samtani MN, Nuamah I, Chang C-T 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, 56:330–339, doi: 10.1002/jcph.597
76. Carpinello B, Pinna F. Critical appraisal of 3-monthly paliperidone depot injections in the treatment of schizophrenia. *Drug Des Devel Ther* 2016, 10:1731–1742, doi: 10.2147/DDDT.S86301
77. Shirley M, Perry CM. Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA®): a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs* 2014, 74:1097–1110, doi: 10.1007/s40265-014-0231-7
78. Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res* 2013, 150:281–288, doi: 10.1016/j.schres.2013.06.041
79. Hebbrecht K, Morrens M, Neels H, Roosens L, Sabbe BGC. Pharmacokinetic evaluation of the aripiprazole (once-monthly) injection for the treatment of bipolar disorder. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2018, 14:999–1005, doi: 10.1080/17425255.2018.1515911
80. Raoufinia A, Peters-Strickland T, Nylander A-G, Baker RA, Eramo A, Jin N et al. Aripiprazole Once-Monthly 400 mg: Comparison of Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Deltoid Versus Gluteal Administration. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017, 20:295–304, doi: 10.1093/ijnp/pyw116
81. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998, 172:53–59, PMID: 9764127
82. Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, Kinon BJ, Stauffer V, Edwards SE et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:990–996, doi:10.4088/JCP.08m04221
83. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanza-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014, 4:198–219, doi: 10.1177/2045125314540297
84. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016, 77(Suppl 3):S1–S24, doi:10.4088/JCP.15032su1
85. Kane JM, García-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009, 195:S63–S67, doi: 10.1192/bjp.195.52.s63

Review

Clinical pharmacokinetics and pharmaceutical forms of long-acting injectable antipsychotics

Theocharis Chr. Kyziridis

Third Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

ARTICLE HISTORY: Received 1 June 2020/Revised 16 July 2020/Published Online 10 August 2021

ABSTRACT

Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) hold an important place in the therapeutic management of patients with schizophrenia and other psychoses. They offer advantages, such as knowledge of whether patients follow the medical advice that is given, stable pharmacokinetics and better correlation between the administered dose and the plasma levels of the drug, regular follow-up and reduced risk of overdose. Knowledge of the best way to administer LAIs is important in clinical practice because it maximizes the efficacy of the drug and minimizes the side-effects. This knowledge is facilitated through understanding both the pharmacokinetics and the pharmaceutical forms of these drugs because it provides necessary information concerning their mode of action. Currently in Greece, two first-generation (haloperidol and zuclopenthixol) and four newer LAIs (risperidone, olanzapine, paliperidone and aripiprazole) are in circulation. Their pharmaceutical form facilitates the delayed delivery of the drug during a period of weeks, thus increasing the time interval needed for the drug administration in order to maintain plasma therapeutic concentrations under stable state conditions. This is achieved by creating an extravascular drug reservoir (depot) in the skeletal muscles from which the drug is slowly released into the systemic circulation. The rate of removal of LAIs is regulated by the slow rate of absorption in the site of injection and the phenomenon of their increased half-life is called flip-flop pharmacokinetics. Their rate of absorption from skeletal muscles depends on factors, such as the injection technique, the pharmaceutical form of the drug, the distribution of fat tissue and the blood supply of the muscle. First-generation LAIs are characterized chemically by an esterified drug molecule that is dissolved in oil vehicle. The esterified drug is then hydrolyzed rapidly by plasma esterases allowing the entrance of the drug into the brain. On the contrary, newer LAIs are aqueous-based formulations characterized by various pharmaceutical forms: microspheres (risperidone), pamoic acid crystal (olanzapine), nanocrystals (paliperidone), dry drug-suspension with water (aripiprazole). Among newer drugs, risperidone and aripiprazole must be administered orally concurrently with the LAI for an initial time period. Furthermore, risperidone is the only LAI administered every 2 weeks and 3-monthly paliperidone is the only one administered every 3 months. All the other LAIs (1st generation and atypical) are usually administered every 4 weeks. This paper reviews the pharmacokinetic and pharmaceutical characteristics of these drugs. It also provides information concerning basic elements of LAI pharmacokinetics in order to understand these characteristics better.

KEYWORDS: Long acting injectable antipsychotics, pharmaceutical characteristics, pharmacokinetics, psychosis, depot.