

## Statusartikel

# Kliniske overvejelser og faldgruber ved brug af depotantipsykotika

Niels August Willer Strand<sup>1</sup>, Mette Ødegaard Nielsen<sup>1, 2</sup> & Jimmi Nielsen<sup>1, 2</sup>

1) Enhed for Kompliceret Skizofreni og Oligofreni, Københavns Universitetshospital – Psykiatrisk Center Glostrup, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V12230776. doi: 10.61409/V12230776

## HOVEDBUDSKABER

- Depotantipsykotika en vigtig behandlingsmodalitet, særligt ved udfordringer med kompliance.
- Depotantipsykotika har en kompleks farmakokinetik med store interindividuelle forskelle.
- Øget viden om særlige forhold ved depotantipsykotika kan understøtte bedre patientbehandling, særligt ved omlægning af behandling og dosisjustering.

Nedsat compliance ved behandling af psykoser ses ofte og er den hyppigste årsag til tilbagefald og genindlæggelse [1, 2]. Nedsat compliance skyldes især: bivirkninger, nedsat sygdomsindsigt, ambivalens til medicinsk behandling og kognitive udfordringer med at huske at tage medicinen [1]. Ved abrupt behandlingsophør er risikoen for psykotisk tilbagefald stor og kan have alvorlige konsekvenser [1, 2]. Sammenlignet med peroral behandling er behandling med depotantipsykotika forbundet med bedre compliance og en lavere risiko for tilbagefald og genindlæggelse [3]. Aktuelle markedsførte depotantipsykotika kan ses i **Tabel 1**. I dag er der markedsført depotantipsykotika med vidt forskellige receptorprofiler, hvorfor de fleste patienter vil kunne behandles med depotantipsykotika.

**TABEL 1** Markedsførte depotantipsykotika i Danmark med præsentation af udvalgte data fra respektive produktresuméer.

Depot	Dosis		Administrationssted Halveringstid Bemærkninger	Loading dose	Skift til depot	
	normalt	evt. justering			normalt	obs.
<i>Typiske</i>						
Haloperidoidecanoat	50-300 mg hver 4. uge	Dosisinterval justeres individuelt, dog maks. 300 mg hver 4. uge	Gluteusmuskulatur 3 uger	Nej	Abrupt efter stabilisering med p.o. haloperidol <i>Omregning</i> P.o. dosis × 10-15 Efter klinisk tilstand evt. supplerig med p.o. haloperidol	-
Perphenazidecanoat	Individuelt men sædvanligvis 54-216 mg hver 2.-4. uge	-	Dybt intramuskulært Ikke angivet Steady state efter 2-3 mdr.	Nej	Abrupt, sædvanligvis stabilisering med p.o. perphenazidecanoat forinden	P.o. perphenazin- decanoat kan kun fås med udleverings- tilladelse, hvilket begrænser brugen
Zuclopthixoldecanoat	100-500 mg hver 2.-4. uge	Dosis og dosis- interval justeres dog individuelt	Intramuskulært 3 uger	Nej	Samtidig med p.o. zuclopthixol i gradvist lavere doser over 1. uge <i>Omregning</i> P.o. dosis × 8 for administration hver 2. uge × 16 for administration hver 4. uge	-
Cis(Z)-flupenthixoldecanoat	20-200 mg hver 2.-4. uge	Dosis og dosis- interval kan dog gå ud over normalt niveau hos enkelte patienter	Intramuskulært Ca. 3 uger	Nej	Gradvis nedsat dosering af oralt antipsykotikum den 1. uge <i>Omregning</i> P.o. dosis × 4 for administration hver 2. uge × 8 for administration hver 4. uge	-
<i>Atypiske</i>						
Aripiprazolmonohydrat	400 mg hver md.	300 mg ved bivirkninger	Gluteus- eller deltoideusmuskulatur 46,5 dage for 400 mg og 29,9 dage for 300 mg	Kan vælges	Stabilisering på p.o. herefter 14 dages p.o. aripiprazol 10-20 mg efter 1. Depot Alternativt 2 doser depot samtidig og 1 tablet 20 mg samme dag som 1. depot	-
Olanzapinamoat	150-300 mg hver 2. uge, 300-405 mg hver 4. uge	-	Gluteus 30 dage*	Delvist, lidt større 1. dosis ved de lave doseringer	Stabilisering på p.o. olanzapinamoat, herefter abrupt skift, dosis afhængig af tidligere p.o. dosis	-
Risperidon i liposomer	25-50 mg hver 2. uge	-	Gluteus- eller deltoideusmuskulatur Ikke angivet Terapeutiske koncentrationer opretholdes i 4-6 uger efter seponering	Nej	Først stabilisering med p.o. antipsykotikum Efter 1. dosis gives tilstrækkeligt p.o. antipsykotikum de første 3 uger	Speciel farmakokinetik, idet frigivelse fra depotet først starter efter 3 uger
<b>Paliperidonpalmitat</b>						
	Injektion af 25-150 mg hver md.	-	Første 2 doser i deltoideusmuskulatur, efterfølgende enten gluteus- eller deltoideusmuskulatur 25-49 dage for lav-høj dosis	Ja	Abrupt skift efter stabilisering med p.o. risperidon eller paliperidonpalmitat, dog kan patienter med tidligere respons i udvalgte tilfælde starte direkte på depot: 150 mg på dag 1 og 100 mg på dag 8, derefter vedligeholdelsesdosis alt efter p.o. dosis risperidon	-
	Injektion af 175-525 mg hver 3. md.	-	Gluteus- eller deltoideusmuskulatur 84-139 dage for lav-høj dosis	Nej	Stabilisering på paliperidonpalmitat, helst i min. 4 mdr. herefter abrupt skift og dosis afhængig af tidligere dosering af paliperidonpalmitat	-

p.o. = peroral.

a) 18-41 dage for lav-høj dosis i godkendelsesstudier.

Depotantipsykotika administreres med uger til måneders interval [4], hvilket for nogle patienter vil være bekvemt, da de kun skal huske det regelmæssige besøg. Desuden bliver behandleren hurtigt bekendt med et eventuelt medicinsvigt. En oversigt over fordele og ulemper ved depotantipsykotika kan ses i **Tabel 2**.

**TABEL 2** Fordele og ulemper ved depotantipsykotika.

<i>Fordele</i>
Sjældnere administration
Færre tilbagefald
Kendskab til indtag af medicin/komplians
<i>Ulemper</i>
Lang tid til steady state
Manglende mulighed for hurtige dosisjusteringer ved f.eks. bivirkninger eller manglende effekt
Ikke mulighed for at udnytte døgnvariation ved f.eks. sedation til natten
Pris for visse atypiske antipsykotika
Effekten af dosisjustering er lang tid om at indtræde
Ækvipotens med p.o. behandling ofte dårligt undersøgt
Smerter på injektionsstedet
Behandlerbarriere over for iværksættelse

p.o. = peroral.

Formålet med denne statusartikel er primært at beskrive de særlige kliniske udfordringer ved anvendelse af depotantipsykotika, herunder opstart, dosisændring og udtrapning af behandlingen.

## Indikation for behandling med depotantipsykotika

Depotantipsykotika er kun indiceret til behandling af længerevarende psykotiske tilstande [4].

Ifølge Medicinrådet bør depotantipsykotika tilbydes patienter, som har udfordringer med at følge peroral antipsykotisk behandling, eller patienter, som selv ønsker denne behandlingsform [5]. For at udelukke, at behandlingsresistens skyldes manglende komplians, anbefales et behandlingsforsøg med depotantipsykotika i mindst fire måneder, inden en patient defineres som behandlingsresistent, jf. konsensusguidelines fra Treatment Response and Resistance in Psychosis [6]. Det er en hyppig antagelse, at depotantipsykotika er forbundet med færre bivirkninger, hvilket der dog ikke er evidens for [3].

## Den involverede farmakokinetik

Generelt afhænger den gennemsnitlige steady state-koncentration ( $C_{ss}$ ) af dosis ( $D$ ), andelen af det indgivne lægemiddel, der optages til blodet ( $F_a$ ), doseringsintervallet ( $\tau$ ), og clearance ( $Cl$ ), hvilket vil sige, hvor meget blod kroppen renser for lægemiddel pr. tidsenhed. Sammenhængen er givet ved følgende formel:

$$C_{ss} = (F_a \times D) / (\tau \times Cl) [7].$$

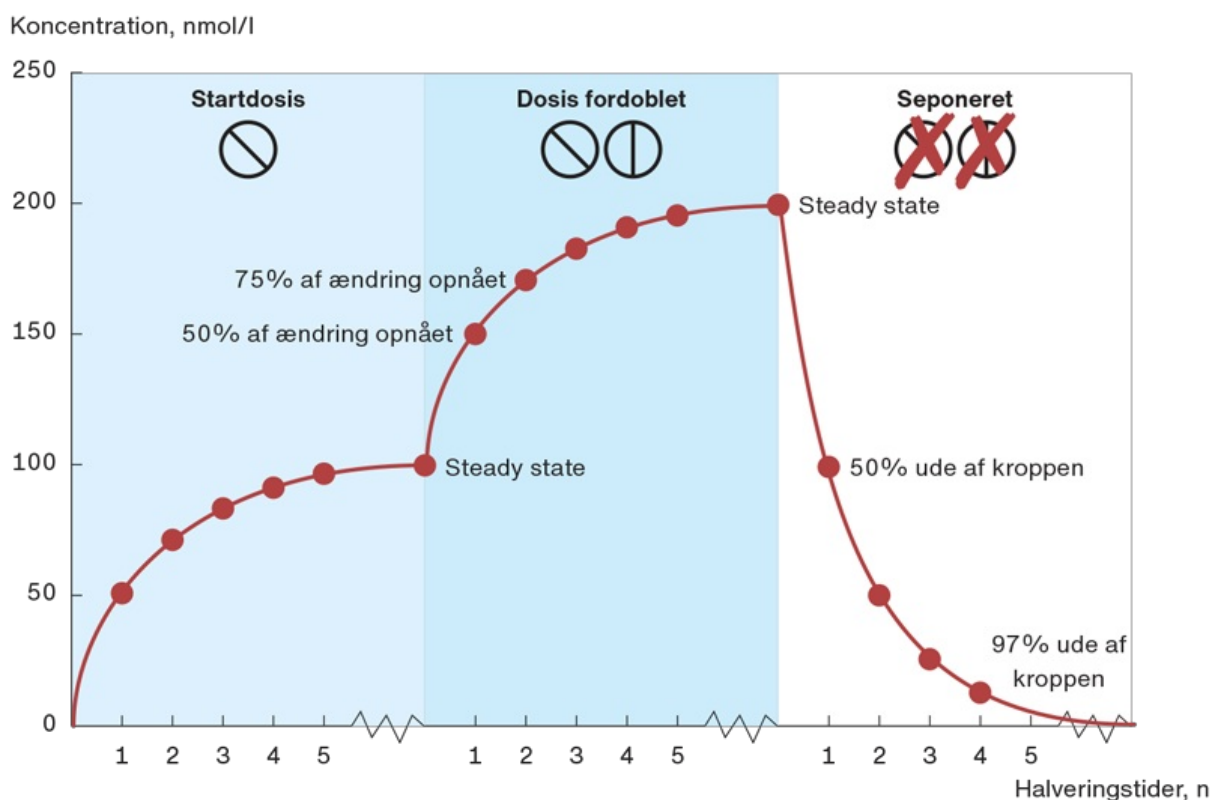
Mens  $Cl$  er identisk, og  $F_a$  ofte er i samme størrelsesorden for perorale og depotantipsykotika, forlænges  $\tau$  betragteligt, hvorfor en større dosis er nødvendig for at opnå samme  $C_{ss}$  for depotantipsykotika.

For perorale antipsykotika sker absorptionen hurtigt i forhold til eliminationen, hvorfor absorptionsfasen hurtigt er overstået, og halveringstiden afhænger derfor af eliminationshastigheden. Depotantipsykotika er derimod designet til langsomt at frigive antipsykotika til blodet, hvorfor absorptionshastigheden bliver bestemmende for, hvor lang halveringstiden er, hvilket kaldes flip-flop-farmakokinetik [8, 9].

Ved depotadministration er halvdelen af lægemidlet tilbage efter én halveringstid, og dermed er den løbende frigivelse halvt så stor, hvilket medfører den halverede plasmakoncentration.

For plasmakoncentration ved opstart, dosisændring og seponering gælder det, at 50% af ændringen vil være indtrådt efter én halveringstid. Efter to halveringstider er det 75%, og efter ca. fem halveringstider er steady state-koncentrationen opnået [7, 9, 10] som vist i **Figur 1**. Princippet gælder for både peroral og depotbehandling, men leder til omfattende forskelle, og f.eks. har peroral behandling med olanzapin en halveringstid på 30 timer, mens den for depotformuleringen er 30 dage (Tabel 1), hvilket betyder, at steady state opnås efter henholdsvis seks dage og fem måneder.

**FIGUR 1** Sammenhængen mellem gennemsnitlig plasmakoncentration og antal halveringstider siden henholdsvis start af behandling, dosisændring og ophør af behandling. Som det ses, er 97% af ændringen i plasmakoncentrationen indtrådt efter fem halveringstider, hvorfor man for praktiske formål har nået steady state. Dette gælder for alle administrationsformer. Gengivet og redigeret med tilladelse efter [11].



Halveringstiden og doseringsintervallet bestemmer fluktuationen i plasmakoncentrationen mellem hver dosering. For et depotpræparat, der administreres én gang pr. halveringstid, vil fluktuationen mellem maks. og min. være op til en faktor 2. Hvis doseringsintervallet er dobbelt så langt som halveringstiden, vil fluktuationen være op til en faktor 4. Fluktuationen bevirker, at patienter kan opleve flere bivirkninger i den første tid efter administration [9, 12, 13] og forværring i symptomer lige før næste injektion [9, 13-16].

## Administration af depotantipsykotika

Depotantipsykotika skal administreres med regelmæssige intervaller; dog gælder tommelfingerreglen, at man kan rykke administrationen  $\pm 1$  dag for hver uge, doseringsintervallet varer.

Depotantipsykotika administreres typisk i deltoid- eller glutealmusklen, men for nogle antipsykotika er injektionsstedet specificeret (se Tabel 1).

Absorptionen er ofte hurtigere fra deltoidmusklen, men da forskellen er lille, bør eventuelle patientpræferencer som hovedregel følges.

Ved gluteal administration hos patienter med BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> er en nål på 38 mm oftest ikke lang nok [17], og det vil være en klinisk vurdering af fedtlagets tykkelse, der afgør, hvor lang nålen skal være. Overvej alternativt et andet injektionssted.

Inden medicinen indsprøjtes, bør man aspirere for at undgå, at medicinen sprøjtes ind i karbanen. Dette er særligt vigtigt for olanzapinpamoat, hvor der er beskrevet et postinjektionssyndrom med høje plasmakoncentrationer og forgiftningssymptomer, såsom udtalt sedation og antikolinergt syndrom med delirium [18, 19]. Hyppigheden er ca. 0,7 pr. 1.000 administrationer, og risikoen er konstant og til stede ved hver administration med olanzapinpamoat [20]. Dette har medført krav om tre timers observation efter hver administration af olanzapinpamoat, så man kan iværksætte symptomatisk behandling rettidigt.

Efter en injektion kan patienten opleve smerter og hævelse ved injektionsstedet, som typisk fortager sig i løbet af få timer. Det er generelt god praksis at skifte mellem højre og venstre side for at mindske risikoen for granulomdannelse, som typisk forekommer efter års behandling med depotantipsykotika og primært ved anvendelse af førstegenerationsantipsykotika [21, 22].

## Opstart af depotantipsykotika

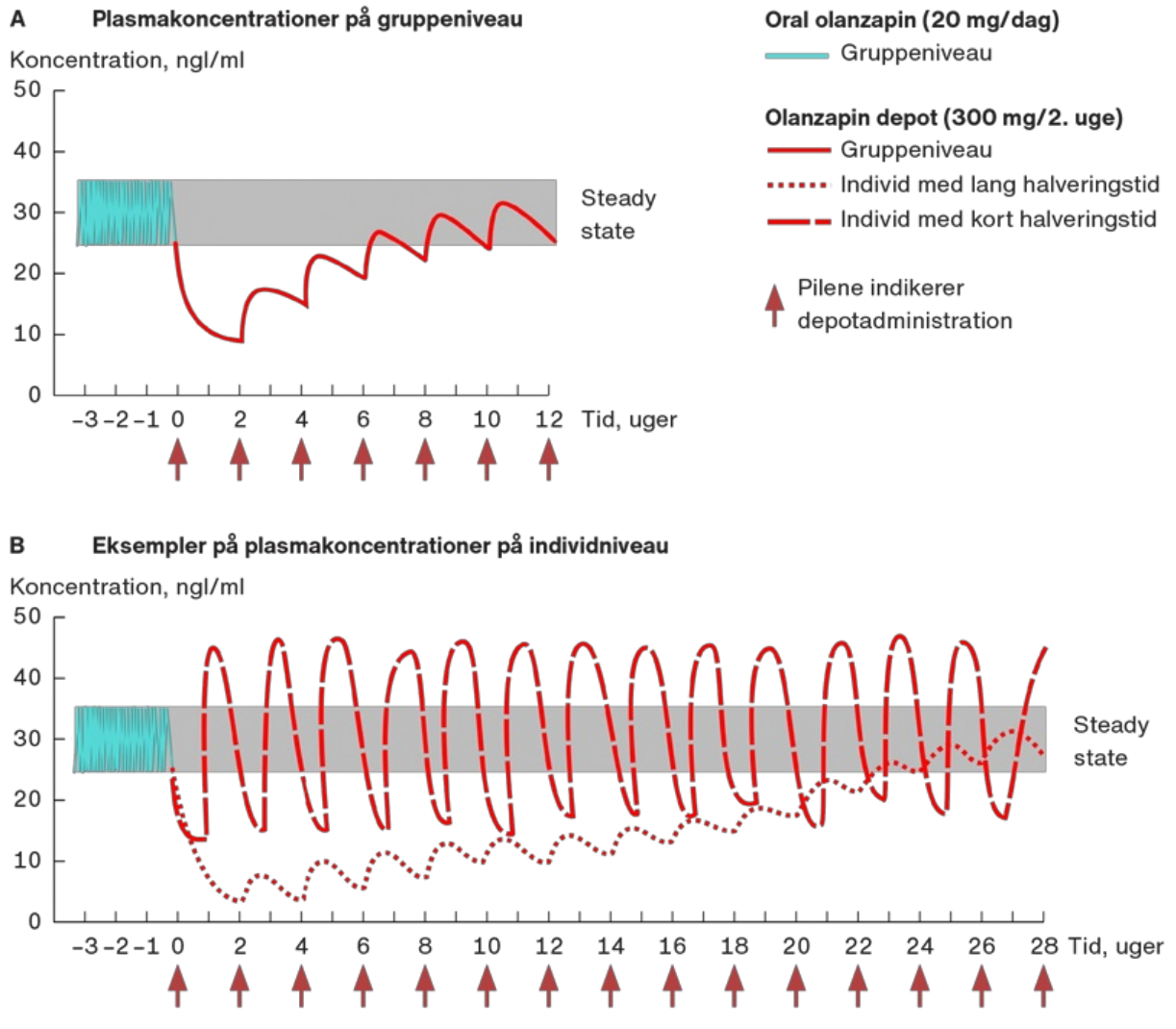
For at vurdere patientens tolerabilitet for et præparat bør antipsykotisk medicin altid være afprøvet som peroral behandling, før man overgår til depotformulering. Desuden er der for de fleste depotregimer lang tid til, at steady state opnås, hvorfor direkte opstart med depotantipsykotika ikke kan anbefales. Dog er der for enkelte antipsykotika beskrevet et »loading dose«-regime, hvor der administreres en højere dosis og/eller hyppigere dosering for at forkorte tiden til steady state (se Tabel 1).

Da behandling med depotantipsykotika oftest er forudgået af peroral behandling, vil en pålidelig omregningsfaktor mellem dosis ved peroral og depotformulering være klinisk anvendelig. Desværre er dosisækvivalensen mellem perorale og depotantipsykotika ofte dårligt belyst [12, 23, 24], hvorfor omregningsfaktorerne kun er et groft estimat, og dosisjustering, efter at steady state er opnået, kan være nødvendig.

Efter opstart af depotantipsykotika skal perorale antipsykotika trappes ud. For tidlig nedtrapning øger risikoen for forværring af symptomer, og for sen nedtrapning kan medføre øget forekomst af bivirkninger. Den anbefalede varighed af supplerende peroral behandling er under én halveringstid (se Tabel 1), og patienterne vil således ikke være i steady state på det tidspunkt. Halveringstiderne for depotantipsykotika har desuden ofte betragtelige interindividuelle variationer [23, 24], hvorfor anbefalinger om nedtrapning af perorale antipsykotika i praksis er forbundet med en vis usikkerhed, og patienterne bør følges tæt i den periode. For risperidon i liposomer er det særligt vigtigt at fortsætte peroral behandling i min. tre uger, da frisættelse først begynder efter tre uger.

For visse depotantipsykotika, f.eks. olanzapinpamoat, anbefales ikke at fortsætte med peroral administration, men som det ses i **Figur 2 A**, er overgangen forbundet med et betydeligt fald i plasmaniveau [23]. Tegn til tilbagefald i denne periode behøver således ikke være et udtryk for, at omregningsdosis var for lav, men at steady state ikke er opnået. Her kan supplerende peroral olanzapin være nødvendig med henblik på hurtig symptomkontrol, og den perorale dosis kan så forsøges udtrappet i takt med, at steady state opnås.

**FIGUR 2 A.** Forventet plasmakoncentration ved skift fra peroral til depotformulering af olanzapin hos den gennemsnitlige patient. **B.** Arbitrære plasmakoncentrationer af olanzapin hos en patient med henholdsvis en længere og kortere halveringstid end gennemsnittet. Gengivet og redigeret med tilladelse efter [11], data i A er fra [23].



## Dosisjustering af depotantipsykotika

Den kliniske effekt efter en ændring af dosis vil først indtræde efter uger eller måneder grundet den lange halveringstid. Dette gælder både for dosisreduktion i tilfælde af bivirkninger og dosisøgning ved manglende effekt. Ved udvikling af dosisafhængige bivirkninger kan man reducere dosis/øge intervallet, men i nogle tilfælde kan det også være nødvendigt at springe en administration over for herved at reducere koncentrationen hurtigst muligt.

I tilfælde af symptomforværring er der flere muligheder. Hvis der skal handles hurtigt, er supplerung med perorale antipsykotika i en periode ofte den bedste løsning. Samtidig bør man overveje, om dosis af depotantipsykotika skal øges. I tilfælde, hvor forværring primært observeres op til næste dosisinjektion, kan intervallet med fordel forkortes frem for at vælge dosisøgning [25]. Alternativt kan der suppleres med tabletter i de sidste dage op til depotinjektionen [15]. Man skal være opmærksom på, at »skæve intervaller«, f.eks. hver

tiende dag, må antages at øge risikoen for medicineringsfejl.

Selvom depotantipsykotika frigiver det aktive stof langsomt, varierer plasmakoncentrationen betydeligt imellem injektionerne, og hos den gennemsnitlige patient er forskellen mellem min. og maks. en faktor 1,56 for injektion af paliperidonpalmitat og en faktor 4 for olanzapinpamoat, begge doseret hver fjerde uge [9, 26]. Et eksempel på udsving i plasmakoncentration fremgår af Figur 2 A. Der kan desuden være store forskelle i halveringstiden patienterne i mellem [9, 23, 24, 26, 27]. En kort halveringstid vil give større svingninger i plasmakoncentrationen [26], og observeres der flere bivirkninger kort efter injektionen og eventuelt forværring op til næste dosis, bør man rette sin mistanke på dette. I sådanne tilfælde vil et kortere dosisinterval samtidig med en tilsvarende reduktion af dosis være den optimale løsning, hvis patienten accepterer den hyppigere administration. Derimod vil en patient med en lang halveringstid have længere tid til steady state. Begge situationer er illustreret i Figur 2 B. Halveringstiden kan også ændres undervejs i behandlingen, f.eks. vil massage, træning og varme kunne øge frigivelsen [28], hvilket blandt andet understøttes af flere kasuistikker, der beskriver forværring af bivirkninger efter træning [29]. Therapeutic drug monitoring kan i nogle tilfælde hjælpe med at finde den rette dosis; dog skal man være opmærksom på, at blodprøven skal tages umiddelbart inden injektion (dalværdi), og plasmaværdier skal altid tolkes i sammenhæng med patientens kliniske tilstand.

## Ophør med depotantipsykotika

Den lange halveringstid for depotantipsykotika gør det ofte lettere at nedtrappe og ophøre behandlingen. Efter ophør af injektion af paliperidonpalmitat, der har en halveringstid på ca. tre måneder, tager det f.eks. ca. et år, før patienten er helt ude af behandlingen. På trods af dette anbefales ikke abrupt seponering, hvis nedtrapningen sker uden iværksættelse af anden antipsykotisk behandling. Her anbefales en gradvis nedtrapning til en forholdsvis lav dosis og herefter seponering. Nedtrapningen bør typisk foregå over 6-12 måneder, medmindre andet taler herfor. Ved ophør og iværksættelse af anden antipsykotisk behandling anvendes ofte abrupt seponering, men igen bør den lange halveringstid have in mente ved dosistitreringen af det nye antipsykotikum.

## Konklusion

I artiklen har vi gennemgået en række af de kliniske problemstillinger, som man kan støde på, når man behandler med depotantipsykotika. Man bør have et særligt fokus på de farmakokinetiske forhold ved opstart, dosisjustering og ophør af depotantipsykotika.

**Korrespondance** *Niels August Willer Strand*. E-mail: [agge\\_willer@hotmail.com](mailto:agge_willer@hotmail.com)

**Antaget** 15. marts 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 13. maj 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V12230776.

doi [10.61409/V12230776](https://doi.org/10.61409/V12230776)

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Clinical considerations and pitfalls in the use of depot antipsychotics

Long-acting injectable antipsychotics (LAI) is a frequently used treatment modality which has advantages over oral antipsychotics regarding hospitalization or relapse prevention. However, the pharmacokinetic properties of LAI greatly differ from oral antipsychotics. This necessitates an increased knowledge about LAI among clinicians, especially when commencing treatment, changing doses and discontinuing treatment. In this review, we summarize an array of clinically important characteristics of LAI and give a conceptual framework for understanding the pharmacokinetics of LAI.

## REFERENCER

- Higashi K, Medic G, Littlewood KJ et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013;3(4):200-18. doi: 10.1177/2045125312474019.
- Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):116-28. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.007.
- Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):387-404. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00039-0.
- Fink-Jensen A. Depotpræparater (antipsykotika). *Pro.medicin.dk*, 2023. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/237050> (26. okt 2023).
- Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne. <https://medicinraadet.dk/media/41dd10ko/baggrund-for-medicinr%C3%A5dets-behandlingsvejledning-vedr-antipsykotika-til-voksne-vers-1-0-adlegacy.pdf> (25. okt 2023).
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry.* 2017;174(3):216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503.
- Jacobsen J. Elimination. *Pro.medicin.dk*, 2022. <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/315037> (26. okt 2023).
- Yáñez JA, Remsberg CM, Sayre CL et al. Flip-flop pharmacokinetics - delivering a reversal of disposition: challenges and opportunities during drug development. *Ther Deliv.* 2011;2(5):643-72. doi: 10.4155/tde.11.19.
- Correll CU, Kim E, Sliwa JK et al. Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: an overview. *CNS Drugs.* 2021;35(1):39-59. doi: 10.1007/s40263-020-00779-5.
- Wadhwa RR, Cascella M. Steady state concentration. *StatPearls*, 2023.
- Enhed for Kompliceret Skizofreni og Oligofreni. [www.skizofreni.net](http://www.skizofreni.net) (7. dec 2023).
- Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence: a systematic review. *Schizophr Res Treatment.* 2012;2012:407171. doi: 10.1155/2012/407171.
- Szukalski B, Lipska B, Welbel L, Nurowska K. Serum levels and clinical response in long-term pharmacotherapy with zuclopenthixol decanoate. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;89(4):428-31. doi: 10.1007/BF02412115.
- Saklad SR. Paliperidone palmitate: adjusting dosing intervals and measuring serum concentrations. *Curr Psychiatry.* 2018;17(8):45-47, 55.
- VandenBerg AM. An update on recently approved long-acting injectable second-generation antipsychotics: knowns and unknowns regarding their use. *Ment Health Clin.* 2022;12(5):270-281. doi: 10.9740/mhc.2022.10.270.
- Knudsen P, Hansen LB, Auken G et al. Perphenazine decanoate vs. perphenazine enanthate: efficacy and side effects in a 6 week double-blind, comparative study of 50 drug monitored psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1985;322:15-28.
- Zaybak A, Günes UY, Tamsel S et al. Does obesity prevent the needle from reaching muscle in intramuscular injections? *J Adv Nurs.* 2007;58(6):552-6. doi: 10.1111/j.1365-2648.2007.04264.x.



18. Seebaluck J, Downes MA, Brown J et al. Case series profile of olanzapine post-injection delirium/sedation syndrome. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(2):903-907. doi: 10.1111/bcp.15588.
19. Mohammad M, Alaoui-Ismaili Z, Baandrup L, Barzanji AF. Postinjektionssyndrom efter behandling med olanzapin depot. *Ugeskr Læger.* 2023;185:V02230069.
20. Detke HC, McDonnell DP, Brunner E et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry.* 2010;10:43. doi: 10.1186/1471-244X-10-43.
21. Zolezzi M, Abouelhassan R, Eltorki Y et al. Long-acting injectable antipsychotics: a systematic review of their non-systemic adverse effect profile. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:1917-1926. doi: 10.2147/NDT.S309768.
22. Hay J. Complications at site of injection of depot neuroleptics. *BMJ.* 1995;311(7002):421. doi: 10.1136/bmj.311.7002.421.
23. Heres S, Kraemer S, Bergstrom RF, Detke HC. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(6):299-312. doi: 10.1097/YIC.0000000000000040.
24. Samtani MN, Vermeulen A, Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: a novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(9):585-600. doi: 10.2165/11316870-000000000-00000.
25. Correll CU, Sliwa JK, Najarian DM, Saklad SR. Practical considerations for managing breakthrough psychosis and symptomatic worsening in patients with schizophrenia on long-acting injectable antipsychotics. *CNS Spectr.* 2019;24(4):354-370. doi: 10.1017/S1092852918001098.
26. Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ, Alphas L. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(7-8):17-23.
27. Mitchell M, Kothare P, Bergstrom R 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(12):1890-908. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.023.
28. Seeman MV. Exercise and antipsychotic drugs. *J Pat Care.* 2016;2(2):1-3. doi: 10.4172/2573-4598.1000114.
29. Kim DD, Lang DJ, Warburton DER et al. Exercise and worsening of extrapyramidal symptoms during treatment with long-acting injectable antipsychotics. *Pharmacy (Basel).* 2021;9(3):123. doi: 10.3390/pharmacy9030123.