

# Pour un bon usage des NEUROLEPTIQUES...

Lou Richelle, médecin généraliste et doctorante en sciences médicales au DMG-ULB en concertation avec Elisabeth Dugas, psychiatre à la M.A.S.S de Bruxelles

## 1. Introduction psychose :

Selon l'OMS, les psychoses, dont la schizophrénie, se caractérisent par une distorsion de la pensée, des perceptions, des émotions, du langage, du sentiment de soi et du comportement.

Il est important d'avoir en tête que 13-23% des personnes vont présenter à un moment donné des symptômes psychotiques mais 1-4% seulement rentreront dans les critères de trouble psychotique ! Il est par exemple établi depuis longtemps que la migration et ce qu'elle implique en termes de vécu traumatique est un facteur de risque pour le déclenchement d'une psychose, cela peut toutefois se limiter à une bouffée délirante aigüe réactionnelle.

Pour rappel, il existe 5 composantes dans la schizophrénie :

- **Symptômes positifs ou productifs** : délires, hallucinations, altération ou excès du discours et de la communication, discours désorganisé, comportement dissocié, catatonie, agitation
- **Symptômes négatifs** : émoussement affectif, retrait émotionnel, pauvreté des relations, passivité, retrait social avec apathie, perturbation de la pensée abstraite, manque de spontanéité, pensée stéréotypée, alogie (appauvrissement de la pensée et du discours), aboulie et apragmatisme (incapacité à entreprendre des actions dans un but précis), anhédonie (diminution du plaisir), déficit attentionnel
- **Symptômes cognitifs** : altération de l'attention, fluence verbale altérée, difficulté d'apprentissage
- **Symptômes d'agressivité** : agressivité, comportement injurieux, violence
- **Symptômes affectifs**

Nous serons donc confrontés à des patients à un certain moment de leur trajectoire de vie qui viendront déposer un peu de leur vécu dans un espace-temps limité. Nous devons pouvoir être à la fois ouverts et vigilants. Et essayer d'assurer une continuité des soins et une prise en charge un minimum cadrée afin d'être un maximum respectueux d'où ils sont et de nous-mêmes.

## 2. Rappels théoriques sur les neuroleptiques

### Introduction

- Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et le traitement d'entretien diminue le risque de récurrences
- Tous les antipsychotiques ont un effet sur les symptômes positifs de la schizophrénie. L'effet sur les symptômes négatifs ainsi que sur le fonctionnement social ou les troubles cognitifs reste controversé
- Il n'y a pas de critères bien définis pour distinguer les antipsychotiques dit « classiques », 1<sup>ère</sup> génération, **FGA**, des antipsychotiques dit « atypiques », 2<sup>e</sup> générations, **SGA**, ceux-ci auraient moins d'effets extrapyramidaux (démontrés à court terme) et moins d'ES cognitifs mais seraient associés à plus d'altérations métaboliques
- Il n'y a pas de différence entre eux en ce qui concerne leur efficacité (sauf pour la clozapine dans les formes résistantes de schizophrénie). Ils diffèrent par contre en termes de profil de

risque (effets extrapyramidaux et anticholinergiques, prise de poids, sédation) qui dépend de leur affinité pour l'un ou l'autre récepteur

- Ils peuvent avoir leur place dans les troubles bipolaires et le sevrage éthylique aigu. Il n'y a pas d'indication par contre dans les insomnies, l'anxiété et les troubles de la personnalité

→ Le choix d'un antipsychotique sera donc plus influencé par ses effets secondaires, l'état clinique du patient et les facteurs de risque que par son efficacité !

#### Classification des neuroleptiques les plus usuels

NL de 1ere génération/FGA/ NL classiques	Exemples
Phénothiazines	Levomépromazine, (NOZINAN®)
Thioxanthènes	Flupentixol (FLUENXOL®)
Butyrophénones	Halopéridol (HALDOL®)
Benzamides	Sulpiride (DOGMATIL®)
NL de 2 <sup>e</sup> génération/ SGA/ NL atypiques	Exemples
Dibenzodiazépines	Clozapine (LEPONEX®), Olanzapine (ZYPREXA®), Quétiapine (SEROQUEL®)
Benzisoxazoles Quinolinones	Rispéridone (RISPERDAL®), Paliperidone (XEPLION®), INVEGA®), Sertindole (SERDOLECT®), Aripiprazole (ABILIFY®)

#### Mécanismes d'action

Ils agissent par effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques, chacun ayant une affinité particulière pour l'un ou l'autre récepteur dopaminergique (D1,2,3,4) et sur d'autres récepteurs (5HT2A, alpha-1, histaminiques, muscariniques), ce qui explique leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables. Physiologiquement, la dopamine freine la libération d'acétylcholine. Le blocage des récepteurs dopaminergiques lève ce frein et induit une libération excessive d'acétylcholine et un déséquilibre entre les concentrations de dopamine et d'acétylcholine à l'origine de mouvements anormaux.

#### Pharmacocinétique

Le pic plasmatique varie d'un neuroleptique à l'autre tout comme son t<sub>1/2</sub> vie (cf Annexe II)

#### Métabolisme et élimination

**Métabolisme** : tous les antipsychotiques subissent un métabolisme hépatique complexe (excepté la paliperidone qui est peu métabolisée). Selon les molécules, différents cytochromes peuvent être impliqués dans la métabolisation. Ces métabolismes produisent de nombreux métabolites, qui peuvent pour certains d'entre eux avoir des demi-vies très longues et participer à l'action thérapeutique comme à l'induction des effets indésirables.

**Élimination** : souvent mixte, urinaire et digestive.

### Indications

- Psychoses telles que la schizophrénie, et certains autres syndromes comportant hallucinations, délire et agitation psychomotrice
- Agressivité et agitation sévère, p. ex. dans la démence
- Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires
- Rem : Clozapine : réservée aux patients n'ayant pas ou peu répondu à 2 NL ou ayant des idées ou un comportement suicidaire n'ayant pas répondu aux autres traitements car marge thérapeutique étroite et ES+++

### Contre-indications et précautions

- Dépression SNC, coma
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse)
- Si confusion aigue avec agitation nécessitant une sédation : on utilisera plutôt une benzodiazépine de durée d'action intermédiaire (ex : lorazepam) mais si contexte psychotique ou délire, préférer l'halopéridol
- A éviter dans les troubles du comportement chez les patients atteints de démence (risque accru d'AVC et de décès brutal). Si usage → prudence
- Son usage est controversé en traitement adjuvant de la dépression et déconseillé en 1ere ligne
- Précautions : faire très attention au profil de risque ! Ne pas donner de l'olanzapine (effets métaboliques ++) à un obèse ou de la rispéridone à forte dose à un patient ayant des atcds d'effets extrapyramidaux
- Adapter le traitement si insuffisance hépatique (particulièrement avec FGA) ou insuffisance rénale sévère

Grossesse et allaitement : A éviter autant que possible

### Interactions médicamenteuses :

- Pour rappel, différents cytochromes sont impliqués dans la métabolisation en fonction du NL (CYP 2D6, CYP 2A4, ...), ce qui impliquera des interactions différentes (cf Annexe IV)
- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprokinétiques ou aux inhibiteurs des cholinestérases
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité en cas d'association au lithium
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments provoquant des convulsions
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un risque d'allongement de l'intervalle QT
- Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques

### Effets secondaires :

- Sédation, hypotension orthostatique, chutes
- Symptômes extrapyramidaux précoces : dystonie, acathisie et parkinsonisme; ils sont dose-dépendants ( surtout *haloperidol* à haute dose)
- Dyskinésies tardives = mouvements oro-faciaux et axiaux involontaires (après 10 ans de ttt : 50% pour les **FGA** et 35-40% pour les **SGA**)

- Diminution du seuil convulsif
- Hyperprolactinémie en cas de traitement prolongé : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie et troubles sexuels (surtout *risperidone*)
- Affections métaboliques tels hypercholestérolémie, diabète de type 2, syndrome métabolique (surtout *clozapine, olanzapine*)
- Augmentation du risque de TVP, EP (surtout *clozapine, olanzapine*)
- Augmentation du risque d'AVC et mortalité (surtout patients âgés déments)
- Mort subite cardiaque (arythmies cardiaques sur allongement intervalle QT) (surtout *quetiapine, olanzapine, rispéridone*)
- Agranulocytose (surtout *clozapine*)
- **Syndrome malin des antipsychotiques** ( anciennement SM des neuroleptiques): ES rare mais très grave. Risque plus élevé en début de traitement, si augmentation de dose, ou usage IV. FR : desH2O et atcds du syndrome. Apparition assez subite d'une rigidité extrapyramidale, de mouvements involontaires et d'hyperthermie souvent associés à une dysarthrie, une dysphagie et une atteinte aigue de la fonction rénale. Cela peut mener à une altération de la conscience, une insuffisance rénale, une hyperthermie et à une tachycardie justifiant une hospitalisation en urgence
- Dépression cardio-respiratoire (usage parentéral)

NB : L'un des effets secondaires fréquemment sous-estimé est l'akathisie\*, qui, mal diagnostiquée, peut amener à une augmentation des doses

Nous retiendrons schématiquement :

Neurovégétatifs	hypoTA, sécheresse buccale, rétention urinaire, syndrome malin
Neurologiques	Dyskinésies aiguës, syndrome parkinsonien, acathisie, dyskinésies tardives, épilepsie
Psychiques	Sédation, confusion, anxiété, indifférence psychomotrice, dépression
Endocriniens et métaboliques	Hyperprolactinémie, prise de poids, diabète, syndrome métabolique
Sexuels	Impuissance, diminution libido
Cardiaques	Allongement QT, risque de mort subite
Divers	Leucopénie, granulocytose, tératogénicité, photosensibilisation, cytolysé hépatique, ...

\*L'akathisie est un effet indésirable courant et éprouvant des médicaments antipsychotiques, qui se caractérise par une agitation et un mal-être mental parfois intenses. Elle est associée à des comportements agités, notamment un balancement d'un pied sur l'autre ou un trépigement lorsque le sujet est debout, et un balancement, un piétinement ou un croisement répété des jambes lorsqu'il est assis. Parfois, les patients doivent être constamment en mouvement pour essayer de soulager cette sensation d'agitation (définition Cochrane)

	Haloperidol (Haldol)	Olanzapine (Zyprexa)	Rispéridone (Risperdal)	Quiétapine (Seroquel)	Amisulpride (Solian)	Aripiprazole (Abilify)	Clozapine (Leponex)
Tr. métabo/ prise de poids	+	+++	+	++	+	++	+++
Manif Extrapyr./ dyskynésie tardive	+++	+	+++	+/-	+	-	+/-
HProlactinémie	++++	+	+	+/-	+	-	+/-
Troubles hémato	0	+ éosinophilie	+	0	0	0	+++ agranulo- cytose, leucopénie
Troubles ECG	+	++ bradycardie  Effet atropinique	+ tachycardie/ BAV	+ tachycardie	Allongement QT	0	+++ tachycardie sous- décalage ST  Effet atropinique

### **Conclusion sur base des recommandations de l'American Psychiatric Association (2004)**

- Le choix d'un neuroleptique par rapport à un autre n'est pas guidé par la recherche d'une plus grande efficacité (sauf pour la clozapine) mais par le profil d'EI de chacun de ces médicaments
- Le choix du neuroleptique dépend également de l'efficacité des neuroleptiques pris antérieurement lorsqu'il ne s'agit pas du premier épisode
- Les formes d'action prolongée doivent être réservées aux patients non observants ou à ceux qui préfèrent cette voie d'administration.

### **3. Protocole de traitement par neuroleptiques dans le cadre du contexte « COVID19-UD »**

Vous serez peut-être amené selon votre contexte de travail à devoir évaluer une situation psychiatrique en très peu de temps dans un contexte limité dans l'espace-temps. Etant donné la difficulté d'évaluer une psychose dans ces conditions, sa complexité ainsi que celle de ses molécules, le manque de soutien psychosocial associé et l'incertitude sur le devenir du patient, il est recommandé de ne pas initier un traitement.

Si vous vous trouvez devant une situation qui selon votre sens clinique et votre expérience nécessite la mise sous antipsychotique, nous vous recommandons soit de la rispéridone (Risperdal®) soit de l'halopéridol (Haldol®) selon le cas. Molécules qui ont fait leur preuve (mais ayant chacune un profil de risque) et étant susceptibles d'être trouvées facilement dans le pays d'origine de la personne migrante s'il en est.

Il est recommandé préalablement de faire une anamnèse complète, relever autant que possible l'historique des consommations et médicamenteux, bien s'enquérir des atcds personnels et familiaux notamment au niveau cardiaque. Un examen physique complet est requis incluant un examen neurologique afin de rechercher notamment des séquelles de précédentes médications neuroleptiques (syndrome extrapyramidal, dyskinésie tardive, ...).

Comme repères de prescription : On peut proposer comme repère d'indication (dans le contexte qui est le nôtre) : des hallucinations envahissantes, empêchant l'adaptation de la personne à l'extérieur (se mettre à l'abri, se nourrir, etc.), un syndrome dissociatif ou un fonctionnement interprétatif paranoïaque entraînant repli et non accès aux aides, etc...

Avant toute médication, un ECG est de rigueur étant donné les risques cardiaques de ces molécules et l'utilisation concomitantes de toxiques ayant un risque également sur l'allongement du QT.

Il est aussi important de souligner qu'une information du patient (et si possible de son entourage, compagnons, intervenants) est nécessaire pour une réduction des risques liés à l'usage des neuroleptiques. Comme par exemple l'informer de la sédation (présente en particulier en début de traitement et pouvant s'amoinrir par la suite), du temps nécessaire à l'apparition des effets recherchés.

**En 1ere intention : Rispéridone (RISPERDAL®) :** 1 mg/ j à diviser en 2 doses, à augmenter par 2 mg si besoin au 3<sup>e</sup> jour, la dose idéale se situe entre 4-6 mg. Ne pas dépasser 10 mg/. Vu le public et l'absence potentielle d'avis superviser, augmenter les doses très doucement...

**EN 2 e intention : Halopéridol (HALDOL®) :** 5 mg/j à diviser en 2 doses, à augmenter progressivement si besoin, ne pas dépasser la dose de 20 mg/j

Exemple	Rispéridone			Halopéridol		
	J1	J3	J7	J1	J2	J3
Dose/ jour	1 mg	2mg	6 mg	5 mg	5-10 mg	10-15 mg

Rem : Ayez en tête le risque d'interaction médicamenteuse ! Pour rappel, le Risperdal® est métabolisé par le CYP 2D6 et l'Haldol® par le CYP2D6 et le CYP3A4.

Si vous avez toutefois la possibilité de revoir plus le patient, c'est évident qu'il faut absolument prendre ce volet en compte dans la prise en charge du patient en partenariat avec un psychiatre et avec la possibilité de réaliser une prise de sang ainsi qu'un soutien psychologique.

Il est important également avant de prescrire de pouvoir prendre en compte les contextes de vulnérabilités. Ainsi des hallucinations ou une bouffée délirante ne signent pas une schizophrénie. Dans ce cadre des doses faibles à modérées de neuroleptiques pourront être efficaces dans certains cas pourtant spectaculaires.

Il ne faut pas oublier que les urgences psychiatriques continuent à fonctionner...

#### **4. Références**

1. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique-CBIP, Répertoire Commenté des médicaments
2. Guide clinique et thérapeutique, Médecins Sans Frontières, troubles psychiques chez l'adulte, Edition 2019
3. Jibson M., First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects, UptoDate, Fev 2020
4. Jibson M., Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects, Jan 2016Marder et al., Clinical manifestations, differential diagnosis, and initial management of psychosis in adults, UptoDate, Fev 2020
5. Marder S., Davis M., Clinical manifestations, differential diagnosis, and initial management of psychosis in adults, Uptode, April 2018
6. Marder S., Stroup T., Pharmacotherapy for schizophrenia : Side effect management, Uptodate, April 2018
7. Rédaction Prescrire. Episode psychotique : choix d'un neuroleptique oral. Revue Prescrire.2019;39(426):269-277
8. Tortelli et al., Psychose et migration, une revue de la littérature. Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique, Elsevier Masson, 2009, 167 (6), pp.459.
9. Stahl S. M, A Pocket Guide to Atypical Antipsychotics : dosing, switching and other practical information, laboratoire Janssen

#### **5. Annexe I : Effets secondaires des neuroleptiques**

## Selected adverse effects of antipsychotic medications for schizophrenia

	Weight gain/diabetes mellitus	Hyper-cholesterolemia	EPS/TD	Prolactin elevation	Sedation	Anticholinergic side effects	Orthostatic hypotension	QTc prolongation
<b>First generation agents</b>								
Chlorpromazine	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+
Fluphenazine	+	+	+++	+++	+	-/+	-	ND
Haloperidol	+	+	+++	+++	++	-/+	-	+
Loxapine	++	ND	++	++	++	+	+	+
Perphenazine	++	ND	++	++	++	+	-	ND
Pimozide	+	ND	+++	++	+	+	+	++
Thioridazine*	++	ND	+	+++	+++	++++	++++	+++
Thiothixene	++	ND	+++	++	+	+	+	+
Trifluoperazine	++	ND	+++	++	+	+	+	ND
<b>Second generation agents</b>								
Aripiprazole	+	-	+	-	+	-	-	-/+
Asenapine	++	-	++	++	++	-	+	+
Brexipiprazole <sup>¶</sup>	+	+	+	-/+	+	-/+	-/+	-/+
Cariprazine <sup>¶</sup>	+	-/+	++	-/+	+	-/+	-/+	-/+
Clozapine <sup>Δ</sup>	++++	++++	-/+	-/+	+++	+++	+++	+
Iloperidone	++	++	-/+	-/+	+	+	+++	++
Lurasidone	-/+	-/+	++	-/+	++	-	+	-/+
Olanzapine	++++	++++	+	+	++	++	+	+
Paliperidone	+++	+	+++	+++	+	-	++	+
Pimavanserin	+	-	-/+	-	+	+	++	+
Quetiapine	+++	+++	-/+	-/+	++	++	++	+
Risperidone	+++	+	+++	+++	+	+	+	+
Ziprasidone	-/+	-/+	+	+	+	-	+	++

Adverse effects may be dose dependent.

EPS: extrapyramidal symptoms; TD: tardive dyskinesia; ND: no data.

\* Thioridazine is also associated with dose-dependent retinitis pigmentosa. Refer to text.

¶ Based upon limited experience.

Δ Clozapine also causes granulocytopenia or agranulocytosis in approximately 1 percent of patients requiring regular blood cell count monitoring. Clozapine has been associated with excess risk of myocarditis and venous thromboembolic events including fatal pulmonary embolism. These issues are addressed in the UpToDate topic review of guidelines for prescribing clozapine section on adverse effects.

### References:

1. Lexicomp Online. Copyright © 1978-2017 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.
2. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics (April 2016); Some Relative Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics (table 3); Vol. 58 (1493):52. [www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org).
3. Rummel-Kluge C, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 123:225.
4. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:1485.



Pharmacology of antipsychotics: Dosing (adult), formulations, kinetics and potential for drug interactions

Agent	Usual oral dose range (mg/day)	Initial oral dose (mg/day)	Adjustment of oral dose in older* or medically compromised patients <sup>†</sup>	Usual maximum oral dose (mg/day) <sup>Δ</sup>	Formulations	Half-life after oral administration (hours)	Primary metabolism <sup>◇</sup>	Enzyme(s) inhibited (see note) <sup>§</sup>	Notes
<b>First-generation antipsychotics (FGAs)</b>									
Chlorpromazine	400 to 600	25 to 200	Use low initial dose and increase more gradually	800	Tab, IM	30	CYP2D6, other CYPs and UGT-glucuronidation to active and inactive metabolites	CYP2D6	Oral absorption is variable and may require dose adjustment based on patient response. Older adults and medically ill patients are unlikely to tolerate cardiovascular, sedating, and anticholinergic side effects.
Fluphenazine	2 to 15	2 to 10	1 to 2.5 mg daily initially, adjust dose gradually based on response	12	Tab, IM, LAI, oral solution	33	CYP2D6	CYP2D6	Oral absorption is highly variable and dose must be individualized based on patient response.
Haloperidol	2 to 20	2 to 10	1 to 5 mg daily; adjust dose gradually based on response	30	Tab, IM, LAI, oral solution	20	CYPs 2D6, 3A4 and UGT-glucuronidation, some metabolites potentially active or toxic	CYPs 2D6, 3A4 (moderate)	The US labeled maximum recommended dose of 100 mg/day (oral) is considerably higher than more recent practice supports. Bioavailability with oral dosing is about 60%; dose adjustments between oral and parenteral administration should be made accordingly. Intravenous use has not been approved by the US Food and Drug Administration and is associated with increased risk of QT prolongation; refer to accompanying text.
Loxapine	20 to 80	20	Generally follows standard adult dosing, although a dose reduction may be indicated in some cases	100	Capsule; oral inhalation for use in healthcare settings as alternative to IM injection. Oral solution and IM injection available in countries other than United States.	6 to 8 (parent drug) 12 (active metabolites)	CYPs 1A2, 2D6, 3A4 and UGT-glucuronidation to active and inactive metabolites	None	Onset of oral (swallowed capsule) and IM within 30 minutes.
Perphenazine	12 to 24	8 to 16	Initiate dose at 8 mg/day and titrate more gradually to the usual adult range	24 (a higher daily dose may be acceptable, refer to notes)	Tab	9 to 12 (parent drug) 10 to 19 (active metabolite)	CYPs 2D6, 3A4 and other CYPs to active and inactive metabolites	CYP2D6	Bioavailability is variable (60 to 80%). Higher daily doses, eg, up to 32 mg per day were shown to be similar in tolerability and efficacy to some SGAs <sup>††</sup> and in practice up to 64 mg per day total may be acceptable in some circumstances.
Pimozide <sup>‡</sup>	8 to 10	1 to 2	1 mg/day initially and titrate more gradually to the usual adult range	10 4 (CYP2D6 poor metabolizer)	Tab	55 150 (CYP2D6 poor metabolizers)	CYPs 1A2, 2D6, 3A4 and others	CYP2D6	Bioavailability is variable due to extensive hepatic first-pass metabolism.
Thiothixene <sup>‡</sup> (tixixene)	10 to 20	5 to 10	Use low initial dose and titrate more gradually to the usual adult dose range	30	Capsule	34	CYP1A2 and other CYPs	None	Oral absorption is variable and dose must be individualized based on patient response.
Thioridazine	200 to 600	150	Use low initial dose and titrate more gradually to the usual adult dose range	600	Tab	4 to 10 (parent drug) 21 to 25 (active metabolites)	CYP2D6 and other CYPs to active (mesoridazine) and inactive metabolites	CYP2D6	
Trifluoperazine <sup>‡</sup>	15 to 20	4 to 10	Initiate dose at 4 mg/day and titrate more gradually to the usual adult range	40	Tab	3 to 12 (parent drug) 22 (active metabolites)	CYP1A2 and other CYPs to active and inactive metabolites	None	Bioavailability is variable.

**Second generation antipsychotics (SGAs)**

Drug	10 to 15	10 to 15	None	30	Tab, ODT, LAI, oral solution Aripiprazole lauroyl LAI	75 to 94	CYPs 2D6 and 3A4 to active and inactive metabolites	None	For augmentation of antidepressant, a lower daily dose of 2 to 5 mg is useful.
Aripiprazole	10 to 20	10	None. Exception: Use contraindicated in severe hepatic impairment.	20	Sublingual tab	24	CYP1A2 and UGT- glucuronidation	None	Patient should not eat or drink within 10 minutes of sublingual (SL) administration. SL preparation should not be swallowed due to poor gastrointestinal absorption.
Brexipiprazole	2 to 4	0.5 to 1	Dose adjustments are needed in renal or hepatic impairment.*	4	Tab	91	CYP2D6 and 3A4	None	
Cariprazine	1.5 to 6	1.5	Not recommended in renal or hepatic impairment.	6	Capsule	48 to 96 (parent drug) 7 to 21 days (active metabolites)	CYP3A4 to active* and inactive metabolites	None	
Clozapine‡	150 to 600	25 to 50	Titrate gradually to therapeutic range of 100 to 150 mg/day; maximum 300 mg/day. Lower doses advised in renal or hepatic impairment.† Dose adjustment recommendations are not available.	900	Tab, ODT, oral suspension	12	CYP1A2, other CYPs, and UGT-glucuronidation	CYP2D6 (moderate)	Hypotension is the most frequent dose limiting factor during titration.† Adverse effects requiring monitoring include agranulocytosis, sedation, and salivary.† Once titrated to 300 to 450 mg daily, rate of titration may be increased to 100 mg once or twice weekly.
Iloperidone	12 to 24	2	Not recommended in severe hepatic impairment	24 12 (CYP2D6 poor metabolizer or receiving 2D6 inhibitor co-treatment)	Tab	18 to 26	CYP2D6 and other CYPs to active and inactive metabolites	CYP3A4 (moderate)	Orthostatic hypotension is usually the dose limiting factor in titration.
Lurasidone	40 to 80	40	Dose adjustments are needed in renal or hepatic impairment.†	160 80 (moderate or severe hepatic impairment) 40 (severe hepatic insufficiency)	Tab	29 to 37 (at steady state)	CYP3A4 to active and inactive metabolites	None	Needs to be taken with a meal to be adequately absorbed.
Olanzapine*	10 to 20	5 to 10	Initially 1.25 to 2.5 mg/day; typical maintenance 5 mg/day; maximum 10 mg/day	30	Tab, ODT, IM, LAI	30 to 38	CYP1A2 and UGT- glucuronidation	None	
Paliperidone	6 to 12	6	Older adults or renal impairment: 3 mg/day* †	12	ER tab, LAI	23	Paliperidone is secreted into breast milk.† Urinary excretion is urine necessitating dose reduction in renal insufficiency* †	None	Tablets need to be swallowed whole.
Pimavanserin	34	34	Not recommended in hepatic impairment or moderate renal impairment (not studied)	34	Tab	57 parent drug (200 for active metabolite)	CYP3A4 and 3A5 to active metabolite	None	Approved for reducing Parkinson disease related psychosis. Dose adjustment needed if used with strong inhibitors of CYP3A4.† Dose may be reduced if used with moderate or strong inhibitors of CYP3A4. †
Quetiapine	150 to 750 (immediate release) 400 to 800 (extended release)	50	Initially 25 to 50 mg/day; typical maintenance 150 mg/day; maximum 2 mg/day. Dose adjustments are needed in renal and hepatic impairment*. †	750 (immediate release) 800 (extended release)	Tab, ER tab	6 to 12	CYP3A4	None	Titration must often limited by excessive sedation or orthostatic hypotension which should be monitored.
Risperidone	2 to 6	1 to 2	Initially 0.25 to 0.5 mg/day; typical maintenance 1 mg/day; maximum 2 mg/day. Dose adjustments are needed in renal and hepatic impairment*. †	8	Tab, ODT, LAI, oral solution	20	CYP2D6 to active (parent drug) and inactive metabolites; P- or substrate	CYP2D6 (moderate)	
Ziprasidone	40 to 160	40 to 80	Lower doses advised in hepatic impairment; dose adjustment recommendations are not available.	200	Capsule, IM	7 oral 2 to 5 IM	CYP3A4	None	Oral preparation is not dependent on renal function for clearance but a component of the IM injection is cleared by the kidney.

**Important note:** Doses shown are total daily doses, oral administration, for maintenance treatment of schizophrenia in otherwise healthy adults. The dosing and other information provided in this table differs from dosing used in management of behavioral symptoms of dementia in older adults; in general these medications are not recommended for that use. For additional information, refer to the relevant UpToDate Clinical Topics and the Lexicomp drug monographs included within UpToDate.

ODT: orally dissolving tablet; tab: tablet; ER tab: extended-release tablet; IM: short-acting intramuscular injection; LAI: long-acting injectable (eg, depot); CYP: cytochrome P-450; P-op: membrane P-glycoprotein transporters; UGT: glucuronidation; uridine 5 diphosphate-glucuronyltransferases.

\* First-generation antipsychotics (FGAs) undergo extensive hepatic metabolism; levels may be elevated in hepatic impairment necessitating dose reduction and more gradual dose titration to avoid toxicity. FGAs should be used with caution at significantly reduced doses or avoided in severe hepatic impairment.

† Usual maximum total oral daily dose for maintenance treatment of schizophrenia in adult patients without significant comorbidity. Doses shown may not be the maximum dose used in some clinical trials or in exceptional patients.

‡ Dose adjustments of several antipsychotic medications listed in this table are recommended in presence of strong or moderate inhibitors or inducers of CYP drug metabolism; for specific recommendations refer to the individual Lexicomp drug monographs.

§ Only potent to moderate inhibitor effects are listed in this table. For additional information including moderate to weak inhibitor or inducer effects, and to determine specific drug interactions, refer to individual drug monographs section on drug interactions and the Lexicomp program included with UpToDate.

\* For specific dose adjustments in setting of renal or hepatic impairment, refer to Lexicomp drug monograph.

† Active metabolites of cariprazine are equipotent to cariprazine. Due to the long half-life of cariprazine and active metabolites, changes in dose will not reach plasma steady-state for several weeks or months.