

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Latuda® (Lurasidon) ▼¹

Zugelassene Indikation

Latuda® ist zugelassen zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

Bewertung

Latuda® (Lurasidon) war in den drei für das Zulassungsverfahren akzeptierten klinischen Studien einer Placebobehandlung in der Reduzierung von Schizophrenie-Symptomen (PANSS-Gesamtwerte) nach sechs Wochen überlegen. Die Ergebnisse waren jedoch für einzelne Dosierungsstärken uneinheitlich, so dass eine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung fehlt. In zwei der drei Zulassungsstudien wurde auch eine aktive Kontrolle (Quetiapin XR, Olanzapin) geprüft. Ein statistischer Vergleich mit Lurasidon war nicht vorgesehen. Numerisch war die Wirkung von Lurasidon auf den primären Endpunkt geringer als die der Vergleichstherapien. Das Spektrum der Nebenwirkungen erscheint zum jetzigen Zeitpunkt in etwa mit dem anderer Antipsychotika vergleichbar. Es wäre daher möglich, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lurasidon gegenüber dem anderer Antipsychotika unterlegen ist.

Pharmakologie und klinische Studien

Lurasidon ist ein hochaffiner Antagonist an Dopamin-D₂- und Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren. Hierin ist es vielen neueren Antipsychotika ähnlich. Eine Besonderheit sind der Antagonismus an 5-HT₇-Rezeptoren und der Partialagonismus an 5-HT_{1A}-Rezeptoren. Lurasidon bindet zudem an α_{2C}-Adrenozeptoren, mit mäßiger Affinität auch an α₁- und α_{2A}-Adrenozeptoren. Die Wirkung auf 5-HT_{2C}-Rezeptoren, Histamin-H₁-Rezeptoren und muskarinische Acetylcholinrezeptoren ist zu vernachlässigen.

Zur Zulassung wurden fünf doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) vorgelegt, von denen das **CHMP drei als pivotale Studien akzeptierte** und zwei aufgrund von hohen Abbruchraten und kleinen Populationen nur einen niedrigen Stellenwert einräumte.

In den akzeptierten Studien D1050229, D1050231 und D1050233 wurden je 489 (ITT-Population), 473 und 482 Patienten **eingeschlossen**, bei denen seit mindestens einem Jahr eine Schizophrenie vorlag; sie mussten in den zwei Monaten vor Rekrutierung eine akute psychotische Exazerbation erlitten haben und mindestens 80 Punkte in der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) aufweisen. **Primärer Endpunkt** war jeweils die Veränderung in der PANSS gegenüber Baseline nach sechs Wochen. Die nachfolgend angegebenen Werte stellen die Differenz zu den Veränderungen unter Placebo dar.

In **Studie D1050229** wurden Lurasidon 40 mg, 80 mg und 120 mg 1 x täglich gegen Placebo getestet. Nur im 80-mg-Behandlungsarm zeigte sich signifikante Überlegenheit von Lurasidon (-6,4 Punkte; 95 % Konfidenzintervall [CI] -11,3 bis -1,5; p = 0,011). Weder die 40 mg (-2,1 Punkte; 95 % CI -7,0 bis +2,8; p = 0,394) noch die 120 mg Dosierung (-3,5 Punkte; 95 % CI -8,4 bis +1,4; p = 0,163) war der Scheinbehandlung in der Reduzierung der PANSS-Werte überlegen.

In **Studie D1050231** wurden ebenfalls Lurasidon 40 mg, 120 mg und Olanzapin 15 mg 1 x täglich gegen Placebo getestet. Der Olanzapin-Arm diente nur der Frage

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

der Assay-Sensitivität, ein Vergleich mit Lurasidon (z. B. Testung der Nicht-unterlegenheit) war nicht vorgesehen. Sowohl Lurasidon 40 mg (–9,7 Punkte; 95 % CI –15,3 bis –4,1; $p < 0,001$) als auch 120 mg (–7,5 Punkte; 95 % CI –13,4 bis –1,7; $p = 0,011$) waren signifikant besser wirksam als Placebo. Der numerisch größte Rückgang der PANSS-Werte zeigte sich jedoch im Olanzapin-Arm (–12,6 Punkte; 95 % CI –18,2 bis –7,1; $p < 0,001$).

In **Studie D1050233** wurden Lurasidon 80 mg, 120 mg sowie Quetiapin XR 600 mg 1 x täglich gegen Placebo getestet. Auch in dieser Studie diente der Quetiapin-Arm nur der Frage der Assay-Sensitivität. Sowohl Lurasidon 80 mg (–11,9 Punkte; 95 % CI –16,9 bis –6,9; $p < 0,001$) als auch 120 mg (–16,2 Punkte; 95 % CI –21,2 bis –11,2; $p < 0,001$) waren signifikant besser wirksam als Placebo. Auch in dieser Studie war der numerisch größte Rückgang der PANSS-Werte im Quetiapin-Arm zu beobachten (–17,5 Punkte, 95 % CI –22,2 bis –12,4; $p < 0,001$).

Somit waren die Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts für die einzelnen Dosierungen uneinheitlich, es zeigte sich keine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Veränderung im CGI und unterschiedliche Auswertungen des PANSS waren unter den sekundären Endpunkten. Als „tertiäre/weitere Endpunkte“ wurden mehrere unterschiedlich definierte Ansprechraten berichtet. Aus Sicht des CHMP stellt ein Rückgang im PANSS-Summenscore von mindestens 30 % eine klinisch relevante Veränderung dar. Eine entsprechende Analyse, in der Studienabbrecher als Nonresponder gewertet wurden, zeigte, dass Patienten unter Olanzapin, Quetiapin und Lurasidon 160 mg signifikant häufiger Verbesserungen von ≥ 30 % erreichten als unter Placebo. Unter der 40-mg- und der 80-mg-Dosierung waren die Ansprechraten nur in jeweils einer von zwei Studien besser als unter Placebo, während sich unter 120 mg Lurasidon in keiner der Studien ein signifikanter Effekt zeigte.

In zwei Studien zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Lurasidon 40 bis 160 bzw. 120 mg/d wurde Nichtunterlegenheit gegenüber Quetiapin XR 200 bis 800 mg/d (Studie D1050234), aber geringere Wirksamkeit im Vergleich mit Risperidon 2 bis 6 mg/d (Studie D1050237) in der Reduzierung der Rückfallwahrscheinlichkeit über einen Zeitraum von zwölf Monaten gezeigt.

Die Effekte von Lurasidon auf die Blutfette und den Blutzucker waren eher gering und die Gewichtszunahme moderat. Damit scheint Lurasidon weniger metabolische Nebenwirkungen als etwa Olanzapin und Quetiapin aufzuweisen; dies bedarf jedoch weiterer Bestätigung durch vergleichende klinische Langzeitstudien. Das übrige Spektrum der Nebenwirkungen war insgesamt mit dem anderer neuerer Antipsychotika vergleichbar. Übelkeit und Erbrechen trat jedoch häufiger auf, die extrapyramidale Störung Akathisie zählte mit 12,9 % zu den häufigsten Nebenwirkungen. Zudem gilt es das Risiko von Interaktionen mit starken CYP-3A4-Hemmern und -Induktoren zu berücksichtigen (Kontraindikationen).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Akathisie, Somnolenz.

Das Nebenwirkungsspektrum ähnelt dem vieler neuerer Antipsychotika. Für eine Auflistung der Nebenwirkungen und ihrer Häufigkeit siehe Fachinformation.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

Lurasidon und sein aktiver Metabolit werden hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung

- mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Erythromycin u. a.) kann die Exposition gegenüber Lurasidon wahrscheinlich um das 2–5-Fache erhöhen
- mit dem CYP3A4-Hemmer Grapefruitsaft sollte vermieden werden
- mit geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren (z. B. Prednison oder Modafinil u. a.) führt bis zu zwei Wochen nach deren Beendigung zu einer < 2 -fachen Verringerung der Exposition von Lurasidon. Die Wirkung von Lurasidon sollte in diesen Fällen überwacht werden. Eine Dosisanpassung kann notwendig werden.
- mit Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, führte zu einer $< 1,5$ -fach erhöhten Exposition von Midazolam

- mit CYP3A4-Substraten die eine enge therapeutische Breite besitzen (z. B. Terfenadin, Ergotamin u. a.) wird eine Überwachung empfohlen.

Kontraindikation:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin etc.) und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital u. a.).

Warnhinweise:

- Vorsicht bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung; bei QT-Zeit-Verlängerung in der Familienanamnese; bei Hypokaliämie; in Kombination mit Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern; bei Krampfanfällen oder herabgesetzter Anfallsschwelle; bei älteren Patienten mit Demenz und Risikofaktoren für einen Schlaganfall.
- Folgende klinische Überwachung wird empfohlen/sollte stattfinden: der Suizidalität bei Patienten mit hohem Risiko für Suizidalität; des Blutzuckers bei Diabetikern oder Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren; der Vitalparameter bei Patienten mit Risiko für eine orthostatische Hypotonie; des Gewichts.
- Folgende Risiken sollten berücksichtigt werden: die Verschlechterung der Krankheitssymptome bei Patienten mit Morbus Parkinson, Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Latuda® (Lurasidon)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Latuda® bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Leicht eingeschränkte Nierenfunktion: keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Mäßig (CrCl \geq 30 und $<$ 50ml/min) und schwer (CrCl $>$15 und $<$ 30ml/min) eingeschränkte Nierenfunktion, sowie terminale Niereninsuffizienz: Empfohlene Anfangsdosis 18,5 mg, Höchstdosis 74 mg 1x täglich.</p> <p>Sollte bei terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer der erwartete Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. In diesem Fall wird klinische Überwachung empfohlen.</p>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Leichte Leberfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>Mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B): Empfohlene Anfangsdosis 18,5 mg, Höchstdosis 74mg 1 x täglich.</p> <p>Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C): Empfohlene Anfangsdosis 18,5 mg, Höchstdosis 37mg 1x täglich.</p>
Anwendung bei Schwangeren	<p>Keine hinreichenden Daten bei Schwangeren.</p> <p>Soll nicht angewendet werden, außer es ist eindeutig indiziert.</p> <p>Neugeborene, die während des dritten Trimenons Antipsychotika ausgesetzt waren, sind durch Nebenwirkungen gefährdet und sollten sorgfältig überwacht werden.</p>
Anwendung bei Stillenden	<p>Geht im Tierversuch in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Latuda® beim Menschen in die Muttermilch übergeht.</p> <p>Darf nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Säugling rechtfertigt.</p>

Dosierung und Kosten

Latuda® (Lurasidon)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	1 x 37–148 mg ³	2800,56–5601,11

Stand Lauertaxe: 15.01.2015

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Anfangsdosis: 37 mg/d, maximale Tagesdosis: 148 mg/d; 37 mg Lurasidon sind äquivalent zu 40 mg Lurasidonhydrochlorid.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Latuda®](#), erschienen am 08.04.2014.