



Lumateperone (ITI-007) – Antipsikotik Generasi Baru untuk Terapi Skizofrenia



Skizofrenia merupakan suatu gangguan mental kronik yang etiologi dan patofisiologinya masih sulit dipahami; serta memiliki gejala-gejala yang bervariasi pada setiap waktu dan pasien (gejala antar pasien bisa berbeda). Sampai saat ini belum ditemukan obat yang dapat menyembuhkan skizofrenia. Antipsikotik yang digunakan saat ini antara lain *chlorpromazine* (generasi I), *aripiprazole* (generasi II), *clozapine* (atipikal), sebagian besar mengobati gejala-gejala positif seperti halusinasi auditorik dan visual, paranoid, pikiran/bicara yang disorganisasi, dan perilaku aneh. Pasien-pasien tersebut memiliki gejala-gejala residu, kualitas hidup rendah, dan gangguan fungsional kehidupan jangka panjang. Selain itu, antipsikotik ini juga menyebabkan efek samping gangguan motorik, abnormalitas prolaktin, kenaikan berat badan, gangguan metabolik dan kardiovaskular, serta morbiditas dan mortalitas.

Gangguan motorik pada terapi skizofrenia, termasuk gejala ekstrapiramidal, secara primer disebabkan oleh interaksi afinitas tinggi pada reseptor di luar target seperti serotonin 5HT_{2c} (antipsikotik saat ini tidak spesifik terhadap 5HT_{2a}, sehingga dapat berdampak ke reseptor

serotonin lainnya), muskarinik dan reseptor histamin H₁ akibat blokade berkepanjangan terhadap reseptor dopamin sentral dan atau perifer.

Lumateperone (ITI-007) merupakan obat

Tabel 1. ITI-007-004 Trial. Phase 2 Trial in patients with Primary Insomnia

Low doses of ITI-007 (1, 5, and 10 mg) significantly improve slow-wave sleep (SWS) and wake after sleep onset (WASO) in a randomized, double-blind cross-over design in patients with primary insomnia.

Outcome Measure (n=18)	Mean Change from Baseline (min)				p-value
	ITI-007				
	Placebo	1 mg	5 mg	10 mg	
SWS	-3.75	0.47	5.53	8.94	p=0.002
WASO	-1.86	-12.69	-14.31	-33.22	p=0.001

Tabel 2. ITI-007-200 Trial. Safety trial in healthy geriatric subjects and patients with dementia, including Alzheimer's Disease

	Part 1: Healthy Geriatric			Part 2: Dementia Patients
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 1
ITI-007 dose	7.5mg QAM	15mg QAM	30mg QAM	9mg QPM
N (ITI-007/placebo)	8:2	7:1	7:2	5:3

Entry criteria: healthy volunteers: ≥ 65 yrs old, MMSE ≤ 26

- ITI-007 was safe and well tolerated up to and including a dose of 30mg, the highest dose tested in this study
- There were no clinically significant changes in ECGs (including no Qtc interval prolongation), vital signs, or clinical laboratory values.
- Pharmacokinetic results indicate that dosing of ITI-007 has a linear and dose-related increase in blood drug levels.
- ITI-007 improved verbal learning and memory in healthy geriatric patients and enhanced recognition memory in elderly patients with dementia.



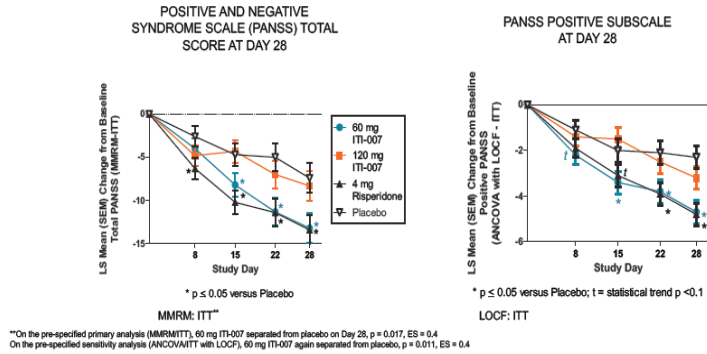
baru untuk skizofrenia dan penyakit neurodegeneratif/neuropsikiatri lainnya seperti demensia dan insomnia. ITI-007 memiliki profil farmakologi unik yang memiliki afinitas tinggi pada reseptor 5HT_{2a} secara spesifik dan mengikat pula pada reseptor dopamin D₁ dan D₂. ITI-007 merupakan kombinasi antagonis reseptor 5-HT_{2a} dengan jenis sel spesifik *dopamine* dan modulasi reseptor glutamat, ditambah dengan inhibisi *reuptake* serotonin. ITI-007 memiliki interaksi minimal dengan reseptor-reseptor di luar target seperti 5HT_{2c}, muskarinik, dan H₁ (reseptor yang menimbulkan gejala ekstrapiramidal), sehingga efek samping ekstrapiramidal dapat dicegah. Reseptor glutamat yang dimodulasi ITI-007, membantu meningkatkan kemampuan ionotropik dan metabotropik reseptor glutamat, sehingga neurotransmisi di sirkuit ganglia basal motorik dapat diperbaiki dan pada akhirnya, neuron-neuron dopaminergik meningkat.

Gorman CO, *et al*, melakukan uji klinis secara acak, tersamar ganda, dan terkontrol plasebo dengan dosis bervariasi pada kasus pasien yang bervariasi. Pada kasus insomnia, ITI-007 meningkatkan gelombang lambat tidur yang dalam, menurunkan fase bangun setelah *onset* tidur, dan meningkatkan total waktu tidur. Pada kasus demensia, ITI-007 9 mg terbukti aman, dapat ditoleransi dengan baik dan memperbaiki fungsi kognitif.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ITI-007 60 mg menunjukkan efikasi yang superior secara signifikan pada hari ke-28,

Grafik

ITI-007-005 Trial in Schizophrenia (N=335)
Positive Clinical Trial, Met Primary Endpoint 60 mg ITI-007 Demonstrated Antipsychotic Efficacy



dapat ditoleransi dan aman untuk pasien skizofrenia, bipolar, dan depresi. Sedangkan pada pasien insomnia, ITI-007 1-10 mg meningkatkan kualitas tidur; serta untuk kasus

demensia, ITI-007 9 mg aman, ditoleransi dengan baik, dan efektif memperbaiki fungsi kognitif. (LWA)

REFERENSI:

1. Davis RE, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: From novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016.
2. Gorman CO, Vanover K, Correll C, Glass S, Mates S, Saillard J, et al. Lumateperone (ITI-007): A novel investigational agent with broad therapeutic potential across multiple neuropsychiatric disorders. *Supplement 4*. 2017;27:660-1.
3. Johnson KA, Conn PJ, Niswender CM. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8(6):475-91.