

▼ 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 40 mg Enzalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Weichkapsel enthält 52,4 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Weiß bis cremefarbene, oblonge Weichkapseln (ca. 20 mm × 9 mm), auf einer Seite mit „ENZ“ in schwarzer Farbe bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xtandi ist angezeigt:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Kapseln) oral als tägliche Einmalgabe.

Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Sollte der Patient die Einnahme von Xtandi zur üblichen Zeit vergessen haben, sollte die verordnete Dosis möglichst zeitnah zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn der Patient die Dosis über einen gesamten Tag vergessen hat, sollte die Behandlung am nächsten Tag mit der üblichen Tagesdosis fortgesetzt werden.

Falls bei Patienten toxische Wirkungen vom Schweregrad ≥ 3 oder eine intolerable Nebenwirkung auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad ≤ 2 zurückgegangen sind. Danach soll mit der gleichen bzw. einer niedrigeren Dosis (120 mg oder 80 mg) weiterbehandelt werden.

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren während der Behandlung sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Absetzen des starken CYP2C8-Inhibitors sollte die Dosis von Enzalutamid wieder auf die Dosis vor Einnahme des starken CYP2C8-Inhibitors erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Personen

Bei älteren Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde jedoch eine verlängerte Halbwertszeit beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom“ keinen relevanten Nutzen von Enzalutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xtandi ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapseln sollten als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Krampfanfällen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Es liegen seltene Berichte über posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt

werden (siehe Abschnitt 4.8). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die mit schnell entstehenden Symptomen, einschließlich Krampfanfall, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen, mit oder ohne assoziierter Hypertonie, auftreten kann. Die Diagnose eines PRES bedarf der Bestätigung durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT). Es wird empfohlen Xtandi bei Patienten, die PRES entwickeln, abzusetzen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen (siehe Beispiele in Abschnitt 4.5). Bevor die Behandlung mit Enzalutamid begonnen wird, sollte man sich einen Überblick über die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verschaffen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte grundsätzlich vermieden werden, falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und falls Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind.

Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulans gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z.B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der International Normalised Ratio- (INR-) Wert zusätzlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen mit Enzalutamid vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde eine verlängerte Halbwertszeit, möglicherweise bedingt durch eine Zunahme der Verteilung ins Gewebe, beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist weiterhin unbekannt. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Steady State-Konzentrationen ist jedoch zu erwarten, und die Zeit bis zum maximalen pharmakologischen Effekt sowie die Zeit bis zum Einsetzen und Rückgang der Enzyminduktion (siehe Abschnitt 4.5) kann verlängert sein.

Kürzliche kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten mit einem vor kurzem erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA-(New York Heart Association-)Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfraction [LVEF] $\geq 45\%$), mit Bradykardie oder mit unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen. Dies sollte berücksichtigt werden, falls Xtandi für solche Patienten verschrieben wird.

Xtandi™ 40 mg Weichkapseln



Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiken-Verhältnis einschließlich dem möglichen Auftreten von *Torsade de Pointes* abwägen, bevor die Behandlung mit Xtandi begonnen wird.

Anwendung zusammen mit Chemotherapie
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xtandi bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenösem Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5); jedoch kann ein vermehrtes Auftreten von durch Docetaxel induzierter Neutropenie nicht ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile

Xtandi enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Enzalutamid wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die sich durch Symptome, wie zum Beispiel Zungenödem, Lippenödem und Pharynxödem, manifestierten (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid

CYP2C8-Inhibitoren

CYP2C8 spielt eine wichtige Rolle bei der Elimination von Enzalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. Nach oraler Gabe des starken CYP2C8-Inhibitors Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 326 % an, während C_{max} von Enzalutamid um 18 % abnahm. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten stieg die AUC um 77 % an, während C_{max} um 19 % abnahm. Starke Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) von CYP2C8 sollten während der Behandlung mit Enzalutamid vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Inhibitoren

CYP3A4 spielt eine untergeordnete Rolle bei der Metabolisierung von Enzalutamid. Nach oraler Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol (200 mg einmal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 41 % an, während C_{max} unverändert blieb. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten stieg die AUC um 27 % an, während C_{max} wiederum unverändert blieb. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit Inhibitoren von

CYP3A4 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP2C8- und CYP3A4-Induktoren

Nach oraler Gabe des moderaten CYP2C8- und starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg einmal täglich) bei gesunden männlichen Probanden nahm die AUC von Enzalutamid sowie des aktiven Metaboliten um 37 % ab, während die C_{max} unverändert blieb. Bei der Anwendung von Xtandi zusammen mit Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel

Enzyminduktion

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter; daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind, zu erwarten. Die Abnahme der Plasmakonzentration kann erheblich sein und zu einer Reduktion oder einem Verlust der klinischen Wirkung führen. Zudem besteht das Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten. Enzyme, die induziert werden könnten, schließen CYP3A4 in der Leber und im Darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT – Glucuronid-konjugierende Enzyme) ein. Das Transportprotein P-gp könnte ebenso induziert werden und möglicherweise auch andere Transporter, z. B. Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1).

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 ist. Die gleichzeitige Gabe von Enzalutamid (160 mg einmal täglich) mit einer oralen Einmalgabe von sensitiven CYP-Substraten an Patienten mit Prostatakarzinom führte zu einer Abnahme der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat) um 86 %, einer Abnahme der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) um 56 % und einer Abnahme der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) um 70 %. UGT1A1 könnte ebenfalls induziert werden. In einer klinischen Studie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) hatte Xtandi (160 mg einmal täglich) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Docetaxel (75 mg/m² als Infusion alle 3 Wochen). Die AUC von Docetaxel sank um 12 % [Verhältnis der geometrischen Mittel (GMR) = 0,882 (90%-KI: 0,767; 1,02)] während die C_{max} um 4 % [GMR = 0,963 (90%-KI: 0,834; 1,11)] abnahm.

Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln, die über den Metabolismus oder über aktiven Transport eliminiert werden, sind zu erwarten. Falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind, sollten diese Arzneimittel vermieden oder mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Gefahr einer Leberschädigung

nach Paracetamolgabe ist bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Enzyminduktor behandelt werden, vermutlich höher.

Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen beeinflusst werden:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulantien (z. B. Acenocumarol, Warfarin)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol)
- Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- antivirale HIV-Arzneimittel (z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin)

Das volle Induktionspotential von Enzalutamid zeigt sich eventuell erst einen Monat nach Behandlungsbeginn, wenn der Steady State der Plasmakonzentration von Enzalutamid erreicht ist, obwohl einige Induktionseffekte auch schon vorher auftreten können. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die Substrate von CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1 sind, sollte während des ersten Behandlungsmonats mit Enzalutamid auf einen möglichen Verlust der pharmakologischen Wirkungen (oder eine Verstärkung der Wirkung, wenn aktive Metaboliten gebildet werden) geachtet und gegebenenfalls eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid (5,8 Tage, siehe Abschnitt 5.2) kann die Wirkung auf die CYP-Enzyme für einen Monat oder auch länger anhalten. Eine schrittweise Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel könnte erforderlich sein, wenn die Behandlung mit Enzalutamid beendet wird.

CYP1A2- und CYP2C8-Substrate

Enzalutamid (160 mg einmal täglich) führte zu keiner klinisch relevanten Änderung der AUC oder C_{max} von Coffein (CYP1A2-Substrat) oder Pioglitazon (CYP2C8-Substrat). Die AUC von Pioglitazon erhöhte sich um 20 %, während C_{max} um 18 % abnahm. Die AUC und C_{max} von Coffein nahmen um 11 % bzw. 4 % ab. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit einem CYP1A2- oder CYP2C8-Substrat ist keine Dosisanpassung erforderlich.

P-gp-Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Enzalutamid ein Inhibitor des Effluxtransporters P-gp sein könnte. Allerdings wurde die Wirkung von Enzalutamid noch nicht *in vivo* untersucht; trotzdem könnte Enzalutamid in der klinischen Anwendung über die Aktivierung des Pregnan-X-Rezeptors (PXR) ein Induktor von P-gp sein. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Phase-III-Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

Organklasse nach dem MedDRA System	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie nicht bekannt*: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt*: Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem
Allgemeine Erkrankungen	sehr häufig: Asthenie/Fatigue
Psychiatrische Erkrankungen	häufig: Angst gelegentlich: visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig: Kopfschmerzen häufig: Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Restless-Legs-Syndrom gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall nicht bekannt*: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Herzerkrankungen	nicht bekannt*: QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	häufig: Gynäkomastie
Gefäßerkrankungen	sehr häufig: Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	nicht bekannt*: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig: trockene Haut, Juckreiz nicht bekannt*: Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	häufig: Frakturen** nicht bekannt*: Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rücken-schmerzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	häufig: Stürze

* Spontanmeldungen nach Markteinführung

** Beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme pathologischer Frakturen

von P-gp sind (z. B. Colchicin, Dabigatran-etexilat, Digoxin), sollten bei gleichzeitiger Gabe von Xtandi mit Vorsicht eingesetzt werden. Eventuell ist eine Dosisreduktion erforderlich, um optimale Plasmakonzentrationen zu gewährleisten.

BCRP-, MRP2-, OAT3- und OCT1-Substrate

Basierend auf *In-vitro*-Daten kann die Inhibition von BCRP und MRP2 (im Darm) und des Organic Anion Transporter 3 (OAT3) sowie des Organic Cation Transporter 1 (OCT1) (systemisch) nicht ausgeschlossen werden. Theoretisch ist eine Induktion dieser Transporter ebenso möglich, der Nettoeffekt ist derzeit aber unbekannt.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Xtandi und Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die *Torsade de Pointes* hervorrufen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Nahrung auf die Exposition mit Enzalutamid

Nahrung hat keine klinisch relevante Wirkung auf das Ausmaß der Exposition mit Enzalutamid. In klinischen Studien wurde Xtandi ohne Berücksichtigung der Nahrungsaufnahme gegeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Xtandi in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid oder seine Metaboliten im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist während und für 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Enzalutamid erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für 3 Monate danach erforderlich. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Enzalutamid ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder werden können (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid das Reproduktionssystem bei männlichen Ratten und Hunden beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enzalutamid könnte einen leichten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da von psychischen und neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfall, berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.4) sollten auf das Risiko beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden. Es wurden keine wissenschaftlichen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Enzalutamid auf die Ver-

kehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu bewerten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Kopfschmerzen und Hypertonie. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen Stürze, nicht-pathologische Frakturen, kognitive Störungen und Neutropenie ein.

Ein Krampfanfall trat bei 0,4 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten und bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Seltene Fälle des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms wurden bei mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Krampfanfall

In den klinischen Phase-III-Studien kam es bei 7 von 1671 Patienten (0,4 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen ein Patient ($< 0,1$ %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall erlitt. Die Dosis scheint einen entscheidenden

Xtandi™ 40 mg Weichkapseln



Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisesskalationsstudie zeigen. Aus beiden Phase-III-Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen.

In der AFFIRM-Studie kam es bei sechs von 800 Patienten (0,8 %), die nach einer Chemotherapie eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potentiell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. In der PREVAIL-Studie erlitt einer von 871 Chemotherapie-naiven Patienten (0,1 %), die eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, und ein Patient (0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall.

Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus *In-vitro*-Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot für Enzalutamid. Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Enzalutamid abgesetzt und allgemeine supportive Maßnahmen sollten eingeleitet werden, wobei die Halbwertszeit von 5,8 Tagen zu berücksichtigen ist. Nach einer Überdosierung können Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Das Prostatakarzinom ist bekanntermaßen ein androgensensitiver Tumor und spricht auf eine Inhibition des Androgenrezeptors an. Trotz niedriger bzw. nicht mehr nachweisbarer Konzentrationen an Serumandrogenen schreitet die Krankheit über den Androgenrezeptor-Signalweg fort. Die Stimulation des Tumorzellwachstums über den Androgenrezeptor erfordert die nukleäre Translokation und die Bindung an die DNA. Enza-

lutamid ist ein starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, der mehrere Schritte in diesem Signalweg blockiert. Enzalutamid hemmt kompetitiv die Bindung der Androgene an den Androgenrezeptor, unterbindet die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus und inhibiert die Bindung an die DNA, sogar bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind. Die Behandlung mit Enzalutamid verringert das Wachstum der Prostatakarzinomzellen und kann den Zelltod der Krebszellen und eine Tumormetastasenbildung induzieren. In präklinischen Studien zeigte Enzalutamid keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen Phase-III-Studie mit Patienten, bei denen eine vorangegangene Chemotherapie mit Docetaxel versagt hatte, war bei 54 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten ein Abfall der PSA-Werte um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen. Im Placebo-Arm war dies dagegen nur bei 1,5 % der Patienten der Fall.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] wurde die Wirksamkeit von Enzalutamid bei Patienten mit progredientem metastasiertem Prostatakarzinom nach Versagen einer Androgenentzugstherapie [Luteinisierendes Hormon-releasing-Hormon (LHRH)-Analoga oder nach bilateraler Orchiektomie] nachgewiesen. Die PREVAIL-Studie schloss Chemotherapie-naive Patienten ein, wohingegen die AFFIRM-Studie Patienten einschloss, die vorher Docetaxel erhalten hatten. Alle Patienten setzten die Therapie mit LHRH-Analoga fort oder hatten sich zuvor einer bilateralen Orchiektomie unterzogen. Im aktiven Behandlungsarm wurde Xtandi oral in einer Dosierung von 160 mg täglich gegeben. In beiden klinischen Studien erhielten die Patienten im Kontrollarm Placebo, und es war den Patienten erlaubt, aber nicht gefordert, Prednison einzunehmen (die maximale erlaubte Tagesdosis war 10 mg Prednison entsprechend).

Änderungen in der PSA-Konzentration im Serum sind unabhängig betrachtet nicht immer ein Hinweis auf einen klinischen Nutzen. Aus diesem Grund wurde in beiden Studien empfohlen, die Patienten mit ihrer Studienmedikation weiter zu behandeln, bis die Kriterien zum Absetzen, wie für jede Studie unten angegeben, erfüllt waren.

MDV3100-03 (PREVAIL)-Studie (Chemotherapie-naive Patienten)

Insgesamt wurden 1.717 asymptomatische oder mild symptomatische Chemotherapie-naive Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Enzalutamid oral in einer Dosierung von 160 mg einmal täglich (N = 872) oder Placebo oral einmal täglich (N = 845). Patienten mit viszeralen Erkrankungen sowie Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA Klasse 1 oder 2) in der Vorgeschichte und Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle herabsetzen, wurden zu-

gelassen. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder Umständen, die zu Krampfanfällen prädisponieren, und Patienten mit mäßigen oder starken Schmerzen, verursacht durch das Prostatakarzinom, wurden ausgeschlossen. Die Studienmedikation wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung (bestätigte radiologische Progression, Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses oder klinische Progression) und dem Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder der Therapie mit einem in der klinischen Prüfung befindlichen Wirkstoff oder bis zu inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Die Patienten wurden, bezogen auf ihre demographischen Merkmale und Krankheitsmerkmale, zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich 42–93 Jahre) und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war 77 % Kaukasier, 10 % Asiaten, 2 % Schwarze und 11 % andere oder Patienten unbekannter ethnischer Zugehörigkeit. Achtundsechzig Prozent (68 %) der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 32 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 1. Die Schmerzintensität, bewertet wie im Brief Pain Inventory Short Form definiert (stärkste Schmerzen während der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 1 bis 10), betrug zu Beginn der Studie 0–1 (ohne Symptome) bei 67 % der Patienten und 2–3 (leichte Symptome) bei 32 % der Patienten. Ungefähr 45 % der Patienten hatten messbare Weichteilerkrankungen bei Eintritt in die Studie und 12 % der Patienten hatten viszerale (Lunge und/oder Leber) Metastasen.

Co-primäre Wirksamkeitseindpunkte waren Gesamtüberleben und radiologisch progressionsfreies Überleben (rPFS). Zusätzlich zu den co-primären Endpunkten wurde der Nutzen ebenfalls unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, bestes Gesamtansprechen des Weichteilgewebes, Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, PSA-Ansprechen (≥ 50 % Verringerung vom Ausgangswert), Zeit bis zur PSA-Progression und Zeit bis zum Abfall des FACT-P-Gesamtscores (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) bewertet.

Die radiologische Progression wurde mittels sequenzieller bildgebender Verfahren wie durch die Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)-Kriterien (für Knochen-Läsionen) und/oder durch die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1)-Kriterien (für Weichteilläsionen) definiert, beurteilt. Für die Analyse des rPFS wurde eine zentral geprüfte Bewertung der radiologischen Progression herangezogen.

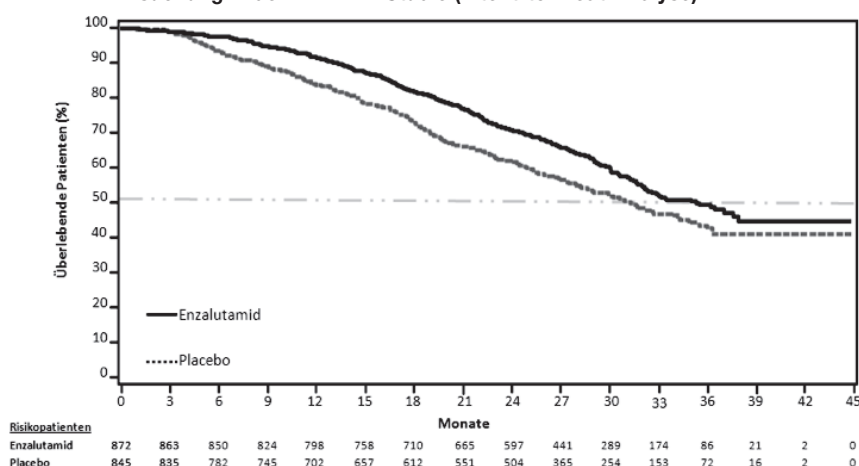
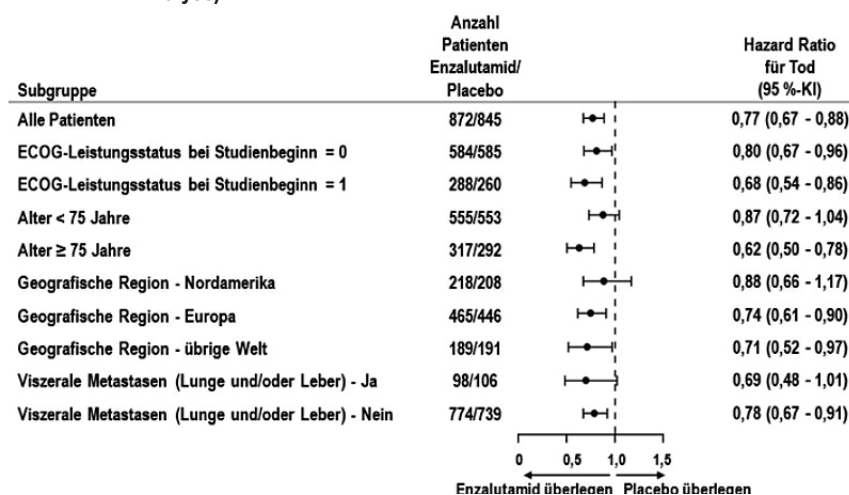
In der zuvor geplanten Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens nach 540 Todesfällen zeigte die Behandlung mit Enzalutamid eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo mit einer Verringerung des Sterberisikos um 29,4 % [HR = 0,706, (95 %-KI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Nach 784 Todesfällen wurde eine aktualisierte

Tabelle 2: Gesamtüberleben der Patienten, die in der PREVAIL-Studie entweder Enzalutamid oder Placebo erhielten (Intent-To-Treat-Analyse)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Zuvor geplante Zwischenauswertung		
Anzahl Todesfälle (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	32,4 (30,1; nicht erreicht)	30,2 (28,0; nicht erreicht)
p-Wert ^a	< 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualisierte Untersuchung des Überlebens		
Anzahl Todesfälle (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	35,3 (32,2; nicht erreicht)	31,3 (28,8; 34,2)
p-Wert ^a	0,0002	
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^a p-Wert berechnet mit einem nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

^b Hazard Ratio nach einem nicht-stratifiziertem Proportional-Hazards-Modell; Hazard Ratio < 1 zugunsten von Enzalutamid

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurven basierend auf der aktualisierten Untersuchung in der PREVAIL Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Abbildung 2: Aktualisierte Auswertung des Gesamtüberlebens nach Subgruppe: Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)


Auswertung des Überlebens durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung waren mit denen der Zwischenauswertung (Tabelle 2, Abbildung 1 auf Seite 5) konsistent. In der aktualisierten Auswertung hatten 52 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten und 81 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine nachfolgende Therapie für metastasiertes CRPC erhalten, welche das Gesamtüberleben verlängern kann.

Die zuvor geplante rPFS Analyse zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei einer Reduktion des Risikos einer radiologischen Progression oder zu versterben um 81,4 % [HR = 0,186 (95 %-KI: 0,149; 0,231), p < 0,0001]. Bei 118 mit Enzalutamid behandelten Patienten (14 %) und 321 Patienten (40 %), die Placebo erhielten, trat ein Ereignis auf. Der mediane rPFS wurde bei der mit Enzalutamid behandelten Gruppe nicht erreicht (95 %-KI: 13,8; nicht erreicht) und betrug 3,9 Monate (95 %-KI: 3,7; 5,4) in der Gruppe, die Placebo erhielt (Abbildung 3 auf Seite 6). Ein konsistenter Vorteil bezüglich des rPFS wurde über alle vordefinierten Patienten-Subgruppen hinweg beobachtet (z. B. Alter, ECOG-Leistungsstatus bei Studienbeginn, PSA- und LDH-Wert bei Studienbeginn, Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose und viszerale Erkrankungen beim Screening). Eine zuvor definierte Folgeuntersuchung basierend auf der Beurteilung der radiologischen Progression durch den Prüfarzt zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einer Reduktion des Risikos einer radiologischen Progression oder zu versterben um 69,3 % [HR = 0,307 (95 %-KI: 0,267; 0,353), p < 0,0001]. Das mediane rPFS betrug 19,7 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 5,4 Monate in der Placebo-Gruppe.

Zusätzlich zu den co-primären Wirksamkeitsendpunkten wurde eine statistisch signifikante Verbesserung auch bei den folgenden prospektiv definierten Endpunkten gezeigt.

Der mediane Zeitraum bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie betrug 28,0 Monate für Patienten, die Enzalutamid erhielten, und 10,8 Monate für Patienten, die Placebo erhielten [HR = 0,350; 95 %-KI: (0,303; 0,403), p < 0,0001].

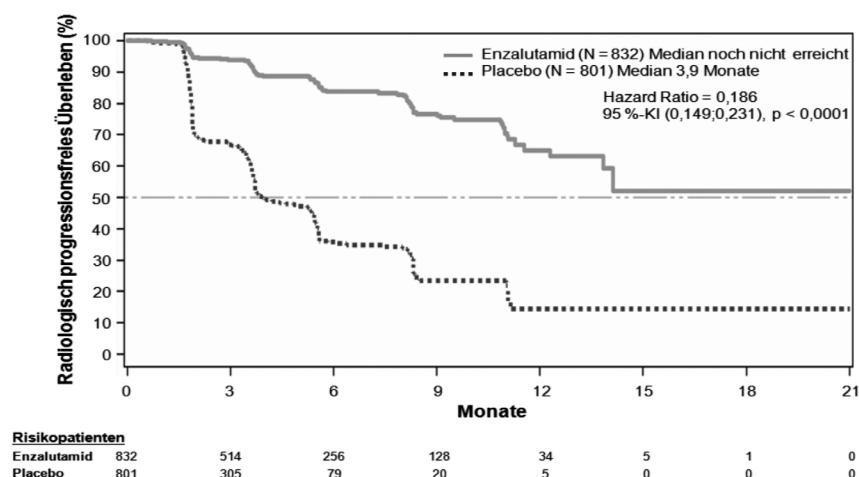
Der Anteil von mit Enzalutamid behandelten Patienten mit nachweisbarer Erkrankung zu Beginn der Studie, die ein objektives Ansprechen des Weichteilgewebes zeigten, betrug 58,8 % (95 %-KI: 53,8; 63,7) verglichen mit 5,0 % (95 %-KI: [3,0; 7,7]) der Patienten, die Placebo erhielten. Die absolute Differenz in Bezug auf das objektive Ansprechen des Weichteilgewebes zwischen dem Enzalutamid-Arm und dem Placebo-Arm betrug 53,9 % (95 %-KI: 48,5 %; 59,1 %, p < 0,0001). Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 19,7 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 1,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, und partielles Ansprechen wurde für 39,1 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet gegenüber für 3,9 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Enzalutamid reduzierte signifikant das Risiko für das erste skelettbezogene Ereignis um

Xtandi™ 40 mg Weichkapseln



Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum radiologisch progressionsfreien Überleben in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)



Zum Zeitpunkt der Primäranalyse waren 1.633 Patienten randomisiert.

28 % [HR = 0,718 (95%-KI: 0,610; 0,844) p-Wert < 0,0001]. Ein skelettbezogenes Ereignis wurde definiert als Knochenbestrahlung oder chirurgischer Eingriff am Knochen aufgrund des Prostatakarzinoms, pathologische Knochenfraktur, Rückenmarkskompression oder Änderung der antineoplastischen Therapie, um Knochenschmerzen zu behandeln. Die Analyse schloss 587 skelettbezogene Ereignisse ein, von denen es sich bei 389 Ereignissen (66,3 %) um Knochenbestrahlung, bei 79 Ereignissen (13,5 %) um Rückenmarkskompression, bei 70 Ereignissen (11,9 %) um pathologische Frakturen, bei 45 Ereignissen (7,6 %) um Änderungen der antineoplastischen Therapie zur Behandlung der Knochenschmerzen und bei 22 Ereignissen (3,7 %) um chirurgische Eingriffe am Knochen handelte.

Patienten, die Enzalutamid erhielten, zeigten insgesamt eine signifikant höhere PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangszustand) von 78,0 % im Vergleich zu 3,5 % bei Patienten, die Placebo erhielten (Unterschied = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression entsprechend der PCWG2-Kriterien betrug 11,2 Monate bei Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden, und 2,8 Monate für Patienten, die Placebo erhielten [HR = 0,169, (95%-KI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Die Behandlung mit Enzalutamid verringerte das Risiko einer Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores um 37,5 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores betrug 11,3 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 5,6 Monate in der Placebo-Gruppe.

CRPC2 (AFFIRM)-Studie (Patienten, die zuvor Chemotherapie erhalten hatten)

In einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom untersucht. Diese Patienten waren vorher mit Docetaxel behandelt worden und erhielten ein LHRH-Analogon

oder hatten sich bereits einer Orchiektomie unterzogen. Insgesamt wurden 1.199 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten oral entweder Enzalutamid 160 mg einmal täglich (N = 800) oder einmal täglich Placebo (N = 399). Die Einnahme von Prednison (Tageshöchstosis von 10 mg Prednison oder einem Äquivalent) war erlaubt, aber nicht vorgeschrieben. Bei den randomisierten Patienten beider Gruppen wurde die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (definiert als bestätigte radiologische Progression oder als Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses) und zur Einleitung einer neuen systemischen antineoplastischen Therapie bzw. bis zu inakzeptabler Toxizität oder bis zum Studienabbruch durchgeführt.

Die folgenden demografischen Merkmale der Patienten und ihre Krankheitsmerkmale waren zu Studienbeginn gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt. Das mediane Alter betrug 69 Jahre (41–92 Jahre) und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war wie folgt: 93 % Kaukasier, 4 % Schwarze, 1 % Asiaten und 2 % andere. 91,5 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0–1 und 8,5 % der Patienten von 2; bei 28 % der Patienten lag der mittlere Score im Brief Pain Inventory ≥ 4 (Mittelwert der von den Patienten angegebenen stärksten Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden in den 7 Tagen vor der Randomisierung). Die meisten Patienten (91 %) hatten Knochenmetastasen und 23 % viszerale Lungen- und/oder Lebermetastasen. Bei Studieneintritt war bei 41 % der randomisierten Patienten nur eine PSA-Progression, bei 59 % der Patienten eine radiologische Progression beobachtet worden. Bei Studienbeginn wurden einundfünfzig Prozent (51 %) der Patienten mit Bisphosphonaten behandelt.

Aus der AFFIRM-Studie wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Für einen Krampfanfall prädisponierte Patienten (siehe Abschnitt 4.8) und Patienten, die eine Behandlung mit Arzneimitteln erhielten, die die Krampfschwelle herabsetzen, sowie Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. nicht

kontrolliertem Bluthochdruck, kürzlichem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz mit NYHA-(New York Heart Association-)Stadium III oder IV (außer bei einer Auswurfraction $\geq 45\%$), klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmien oder AV-Block (ohne dauerhaften Herzschrittmacher).

Die im Protokoll zuvor festgelegte Zwischenanalyse nach 520 Todesfällen zeigte bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Tabelle 3 und Abbildung 4 auf Seite 7 und Abbildung 5 auf Seite 8).

Zusätzlich zur beobachteten Verbesserung des Gesamtüberlebens fielen die wichtigsten sekundären Endpunkte (PSA-Progression, radiologisch progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis) zugunsten von Enzalutamid aus und waren nach Anpassung für multiples Testen statistisch signifikant.

Das radiologisch progressionsfreie Überleben, das durch den Prüfarzt nach den RECIST-Kriterien (V1.1) für Weichteilläsionen und das Auftreten von 2 oder mehr Knochenläsionen im Knochenszintigramm bestimmt wurde, betrug 8,3 Monate für die mit Enzalutamid behandelten Patienten und 2,9 Monate für die Patienten, die Placebo erhielten (HR = 0,404; 95%-KI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). Die Analyse schloss 216 Todesfälle ohne eine dokumentierte Progression und 645 dokumentierte Progressionen ein, von denen 303 (47 %) das Weichteilgewebe, 268 (42 %) Knochenläsionen und 74 (11 %) beide, d.h. Weichteilläsionen und Knochenläsionen, betrafen.

Ein Rückgang des PSA-Werts um 50 % bzw. 90 % wurde bei 54,0 % bzw. 24,8 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten bestätigt und bei 1,5 % bzw. 0,9 % der Patienten, die Placebo erhielten. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 8,3 Monate für die Patienten im Enzalutamid-Arm und 3,0 Monate für die Patienten, die Placebo erhielten (HR = 0,248; 95%-KI: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses betrug 16,7 Monate bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten und 13,3 Monate bei den Patienten, die Placebo erhielten (HR = 0,688, 95%-KI: [0,566; 0,835]; $p < 0,0001$). Ein skelettbezogenes Ereignis war definiert als Knochenbestrahlung oder chirurgischer Eingriff am Knochen, pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression oder Wechsel in der antineoplastischen Therapie, um die Knochenschmerzen zu behandeln. Im Rahmen der Analyse wurden 448 skelettbezogene Ereignisse untersucht; dabei handelte es sich in 277 Fällen (62 %) um eine Knochenbestrahlung, in 95 Fällen (21 %) um eine Rückenmarkskompression, in 47 Fällen (10 %) um pathologische Frakturen, in 36 Fällen (8 %) um einen Wechsel in der antineoplastischen Therapie und in 7 Fällen (2 %) um einen chirurgischen Eingriff am Knochen.

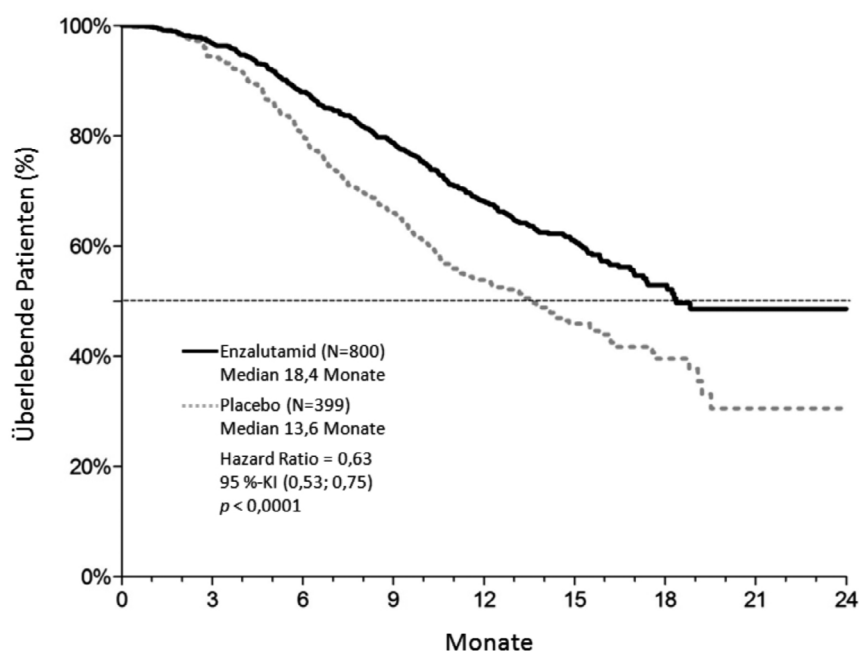
Tabelle 3: Gesamtüberleben der Patienten, die in der AFFIRM-Studie entweder mit Enzalutamid oder Placebo behandelt wurden (Intent-to-Treat-Analyse)

	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Todesfälle (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medianes Überleben (Monate) (95%-KI)	18,4 (17,3; nicht erreicht)	13,6 (11,3; 15,8)
p-Wert ^a	< 0,0001	
Hazard Ratio (95%-KI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^a p-Wert berechnet mit einem Log-Rang-Test stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0–1 vs. 2) und mittlerem Schmerzscore (< 4 vs. ≥ 4)

^b Hazard Ratio nach einem stratifizierten Proportional-Hazards-Modell; Hazard Ratio < 1 zugunsten von Enzalutamid

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der AFFIRM-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)



Die Effektivität von Enzalutamid bei Patienten, die bereits Abirateronacetat erhalten haben, wurde nicht untersucht.

Ältere Personen

Von den 1.671 Patienten in den Phase-III-Studien, die Enzalutamid erhielten, waren 1.261 Patienten (75 %) 65 Jahre alt oder älter und 516 Patienten (31 %) waren 75 Jahre alt oder älter. Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen diesen älteren Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Xtandi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Prostatakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enzalutamid ist schlecht wasserlöslich. In diesem Produkt wurde die Wasserlöslichkeit von Enzalutamid durch Caprylocaproyl-Macrogolglyceride als Emulgator/Tensid erhöht. In präklinischen Studien war die Absorption von Enzalutamid erhöht, wenn

es in Caprylocaproyl-Macrogolglyceriden gelöst wurde.

Die Pharmakokinetik von Enzalutamid wurde bei Patienten mit Prostatakarzinom und bei gesunden männlichen Probanden untersucht. Die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Enzalutamid bei Patienten beträgt nach einer oralen Einzelgabe 5,8 Tage (2,8–10,2 Tage), und der Steady State wird nach ungefähr einem Monat erreicht. Bei täglicher oraler Einnahme akkumuliert Enzalutamid auf ca. das 8,3-Fache im Vergleich zu einer Einzeldosis. Die Tagesschwankungen der Plasmakonzentration sind gering (Peak-to-Trough-Quotient 1,25). Die Ausscheidung von Enzalutamid erfolgt primär über den Metabolismus in der Leber, bei der ein aktiver Metabolit gebildet wird, der genauso wirksam wie Enzalutamid ist und im Blut etwa dieselbe Plasmakonzentration aufweist wie Enzalutamid.

Resorption

Nach oraler Gabe von Enzalutamid beträgt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) 1 bis 2 Stunden. Basierend auf einer Massenbilanzstudie am Menschen wird die Resorption von Enzalutamid auf mindestens 84,2 % geschätzt.

Enzalutamid ist kein Substrat der Efflux-transporter P-gp oder BCRP. Im Steady State beträgt der mittlere C_{max} -Wert für Enzalutamid plus seinen aktiven Metaboliten 16,6 µg/ml (23 % Variationskoeffizient [CV]) bzw. 12,7 µg/ml (30 % CV).

Nahrung hat keinen klinisch signifikanten Effekt auf das Ausmaß der Resorption. In klinischen Studien wurde Xtandi ohne Berücksichtigung der Nahrungseinnahme gegeben.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) von Enzalutamid bei Patienten nach einer oralen Einzelgabe beträgt 110 l (29 % CV). Das Verteilungsvolumen von Enzalutamid ist größer als das Volumen des Gesamtkörperwassers, sodass von einer ausgeprägten extravasalen Verteilung auszugehen ist. Aus Studien an Nagern geht hervor, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit die Bluthirnschranke passieren können.

Die Plasmaproteinbindung von Enzalutamid beträgt 97 % bis 98 %, wobei vor allem die Bindung an Albumin eine Rolle spielt. Der aktive Metabolit ist zu 95 % an Plasmaproteine gebunden. Es fand *in vitro* keine gegenseitige Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung zwischen Enzalutamid und anderen stark proteingebundenen Arzneimitteln (Warfarin, Ibuprofen und Salicylsäure) statt.

Biotransformation

Enzalutamid wird in großem Ausmaß metabolisiert. Die beiden Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind N-Demethyl-Enzalutamid (aktiv) und ein Carboxylsäure-Derivat (inaktiv). Enzalutamid wird vor allem über CYP2C8 verstoffwechselt und in geringerem Maße über CYP3A4/5 (siehe Abschnitt 4.5), die beide bei der Bildung des aktiven Metaboliten eine Rolle spielen. *In vitro* wird N-Demethyl-Enzalutamid durch Carboxylesterase 1, die auch eine untergeordnete Rolle in der Metabolisierung von Enzalutamid zum Carboxylsäure-Metaboliten spielt, zum Carboxylsäure-Metaboliten verstoffwechselt. N-Demethyl-Enzalutamid wurde *in vitro* nicht durch CYP metabolisiert.

Im klinischen Gebrauch ist Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4, ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 und hat keine klinisch relevante Wirkung auf CYP2C8 (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

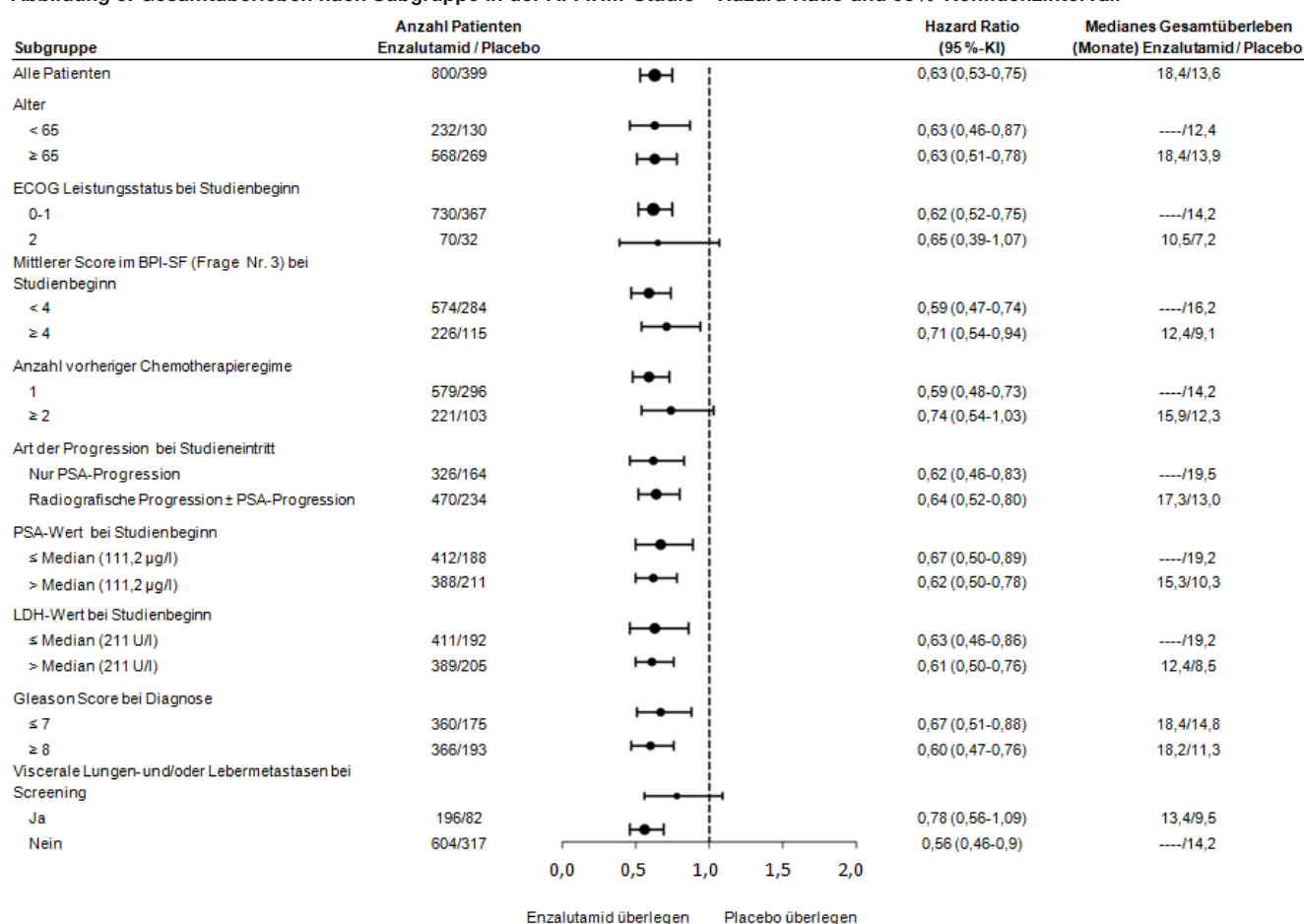
Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von Enzalutamid reicht bei Patienten von 0,520 bis 0,564 l/h.

Nach oraler Gabe von ¹⁴C-Enzalutamid wurden 77 Tage nach Einnahme der Dosis 84,6 % der Radioaktivität gemessen: 71,0 % der radioaktiven Dosis im Urin (hauptsächlich als inaktiver Metabolit mit Spuren von Enzalutamid und dem aktiven Metaboliten) und 13,6 % in den Fäzes (0,39 % der Dosis als unverändertes Enzalutamid).

In-vitro-Daten zeigen, dass Enzalutamid kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1 und N-Demethyl-Enzalutamid kein Substrat von P-gp oder BCRP ist.

In-vitro-Daten zeigen, dass Enzalutamid und seine Hauptmetaboliten in klinisch relevanten

Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Subgruppe in der AFFIRM-Studie – Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form;
PSA: prostataspezifisches Antigen

ten Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf die folgenden Transporter zeigen: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 oder OAT1.

Linearität

Es wurden keine größeren Abweichungen von der Dosislinearität im Dosisbereich von 40 bis 160 mg beobachtet. Der C_{min} -Wert von Enzalutamid und seinem aktiven Metaboliten im Steady State blieb bei jenen Patienten konstant, bei denen länger als ein Jahr eine chronische Therapie durchgeführt wurde. Dies zeigt, dass eine lineare Pharmakokinetik vorliegt, sobald der Steady State erreicht ist.

Nierenfunktionsstörung

Bisher wurde noch keine formale Studie mit Enzalutamid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung abgeschlossen. Patienten mit einem Serumkreatinin > 177 µmol/l (2 mg/dl) wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse muss bei Patienten mit Kreatininwerten ($CrCl$) ≥ 30 ml/min (berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel) keine Dosisanpassung vorgenommen werden. Enzalutamid wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl$ < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht, weshalb diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden sollten. Es ist unwahrscheinlich, dass Enzalutamid durch intermittierende

Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse vollständig eliminiert wird.

Leberfunktionsstörung

Eine Leberfunktionsstörung hatte keine ausgeprägte Auswirkung auf die Gesamtexposition gegenüber Enzalutamid oder seinem aktiven Metaboliten. Die Halbwertszeit war jedoch bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe doppelt so lang (10,4 Tage versus 4,7 Tage), möglicherweise bedingt durch eine Zunahme der Verteilung ins Gewebe. Die Pharmakokinetik von Enzalutamid wurde bei Probanden, die bei Studienbeginn eine leichte ($N = 6$), mäßige ($N = 8$) oder schwere ($N = 8$) Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C) aufwiesen, sowie bei 22 Kontrollprobanden mit normaler Leberfunktion untersucht. Im Vergleich zu gesunden Probanden stiegen nach oraler Einmalgabe von 160 mg Enzalutamid die AUC und die C_{max} von Enzalutamid bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 5 % und 24 % an, während bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung die AUC um 29 % anstieg und die C_{max} um 11 % abnahm bzw. bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung die AUC von Enzalutamid um 5 % anstieg und die C_{max} von Enzalutamid um 41 % abnahm. Im Vergleich zu gesunden Probanden stiegen für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem

Metaboliten die AUC und die C_{max} bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 14 % bzw. 19 % an, während bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung die AUC um 14 % anstieg und die C_{max} um 17 % abnahm bzw. bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die AUC um 34 % anstieg und die C_{max} um 27 % abnahm.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Mehrheit der Patienten in den klinischen Studien (> 84 %) waren Kaukasier. Ausgehend von den pharmakokinetischen Daten aus einer Studie mit japanischen Patienten mit Prostatakarzinom gibt es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition zwischen Japanern und Kaukasier. Es stehen keine ausreichenden Daten zur Bewertung potentieller Unterschiede in der Pharmakokinetik von Enzalutamid in anderen ethnischen Gruppen zur Verfügung.

Ältere Personen

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde kein klinisch relevanter Effekt des Alters auf die Pharmakokinetik von Enzalutamid festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Behandlung von trächtigen Mäusen mit Enzalutamid führte zu einer erhöhten Inzidenz von embryofetalem Tod und äußeren und skelettalen Veränderungen. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität

mit Enzalutamid durchgeführt. In Studien an Ratten (4 und 26 Wochen) und Hunden (4, 13 und 39 Wochen) wurden Atrophie, Aspermie/Hypospermie und Hypertrophie/Hyperplasie im Reproduktionssystem festgestellt, was in Einklang mit der pharmakologischen Aktivität von Enzalutamid steht. In Studien an Mäusen (4 Wochen), Ratten (4 und 26 Wochen) und Hunden (4, 13 und 39 Wochen) wurde folgende Veränderung in den Reproduktionsorganen beobachtet, die mit der Gabe von Enzalutamid assoziiert war: Abnahme des Organgewichts mit Atrophie der Prostata und Nebenhoden. Bei Mäusen (4 Wochen) und Hunden (39 Wochen) wurde eine Hypertrophie und/oder Hyperplasie der Leydig-Zellen beobachtet. Zusätzlich kam es zu Veränderungen im Reproduktionsgewebe, einschließlich Hypertrophie/Hyperplasie der Hypophyse und Atrophie der Samenbläschen in Ratten. In Hunden wurden eine testikuläre Hypospermie und eine Degeneration der Hodenkanälchen beobachtet. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden bei den Ratten in der Brustdrüse festgestellt (Atrophie bei den männlichen Tieren, lobuläre Hyperplasie bei den weiblichen Tieren). Veränderungen in den Reproduktionsorganen wurden bei beiden Tierspezies festgestellt, was in Einklang mit der pharmakologischen Aktivität von Enzalutamid steht. Diese Veränderungen hatten sich nach einer 8-wöchigen Erholungsphase ganz oder teilweise zurückgebildet. In anderen Organen, wie z. B. der Leber, wurden hingegen bei beiden Tierspezies weder im Hinblick auf die klinisch-pathologischen noch die histopathologischen Befunde bedeutsame Veränderungen festgestellt.

Enzalutamid induzierte keine Mutationen im Ames-Test und war weder in zytogenetischen *In-vitro*-Untersuchungen an Lymphomzellen von Mäusen noch in *In-vivo*-Mikrokern-Tests bei der Maus klastogen. Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Enzalutamid wurden nicht durchgeführt. In *In-vitro*-Studien wurde keine Phototoxizität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogolglycerolcaprylocaprate 400
Butylhydroxyanisol (E 320)
Butylhydroxytoluol (E 321)

Kapselhülle

Gelatine
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Sorbitol, Sorbitan)
Glycerol
Titandioxid (E 171)
Gereinigtes Wasser

Druckfarbe

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Poly(phthalsäure-co-vinylacetat)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Wallekartonage, die eine PVC/PCTFE/Aluminium-Bliesterpackung mit 28 Weichkapseln enthält. Jeder Umkarton enthält 4 Walle (112 Weichkapseln).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/846/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
21. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

11/2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt