

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xtandi 40 mg Weichkapseln

Jede Weichkapsel enthält 40 mg Enzalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält 57,8 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Weiß bis cremefarbene, längliche Weichkapseln (ca. 20 mm x 9 mm), auf einer Seite mit „ENZ“ in schwarzer Tinte bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xtandi ist angezeigt:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC*) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (*castration-resistant prostate cancer, CRPC*) (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC 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 CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Enzalutamid sollte von einem spezialisierten Arzt mit Erfahrung in der medizinischen Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden.

Dosierung

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

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon 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 verschriebene 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 Patienten

Bei älteren Patienten 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 von Enzalutamid 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 CRPC und mHSPC“ keinen relevanten Nutzen von Enzalutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xtandi ist zum Einnehmen bestimmt. Die Weichkapseln dürfen nicht zerkaut, aufgelöst oder geöffnet werden, sondern müssen 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 Abschnitte 4.6 und 6.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Krampfanfällen

Die Anwendung von Enzalutamid war mit Krampfanfällen verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln, von Fall zu Fall getroffen werden.

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.

Sekundäre Primärtumore

In klinischen Studien wurden Fälle von sekundären Primärtumoren bei Patienten berichtet, die mit Enzalutamid behandelt wurden. In klinischen Phase-III-Studien waren die am häufigsten berichteten Ereignisse bei mit Enzalutamid behandelten Patienten, die auch häufiger als unter Placebo auftraten, Blasenkrebs (0,3 %), Adenokarzinom des Kolons (0,2 %), Übergangszellkarzinom (0,2 %) und Blasenübergangszellkarzinom (0,1 %).

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn sie während der Behandlung mit Enzalutamid Anzeichen von gastrointestinaler Blutung, makroskopischer Hämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder Harndrang bemerken.

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 von Enzalutamid, 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 erlittenen Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfraction [LVEF] ≥ 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.

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 hereditärer Fructoseintoleranz dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Enzalutamid wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die sich durch Symptome, wie zum Beispiel Hautausschlag oder Ödem von Gesicht, Zunge, Lippen oder Pharynx manifestierten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) wurden unter Enzalutamid berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich Hautreaktionen überwacht werden.

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)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Antithrombotika (z. B. Acenocumarol, Warfarin, Clopidogrel)
- 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)
- Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus)
- Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin)

Das volle Induktionspotenzial 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 von P-gp sind (z. B. Colchicin, Dabigatranetexilat, 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 Inhibierung 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. Dieses Arzneimittel kann Schäden beim ungeborenen Kind oder einen Abort verursachen, wenn es von schwangeren Frauen genommen wird (siehe Abschnitte 4.3, 5.3 und 6.6).

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, 5.3 und 6.6).

Stillzeit

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid in die Muttermilch übergeht. Enzalutamid und/oder seine Metaboliten werden in die Rattenmilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Xtandi könnte einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da von psychischen und neurologischen Effekten einschließlich Krampfanfällen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf das potenzielle Risiko eines psychischen oder neurologischen Ereignisses beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden. Es wurden keine wissenschaftlichen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Enzalutamid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu bewerten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Hypertonie, Frakturen und Stürze. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen kognitive Störungen und Neutropenie ein.

Ein Krampfanfall trat bei 0,5 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten, bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten und bei 0,3 % der mit Bicalutamid behandelten Patienten auf.

Seltene Fälle des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms wurden bei mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung 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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

Organklasse nach dem MedDRA System	Nebenwirkung und Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie Nicht bekannt*: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt*: Gesichtssödem, Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Angst Gelegentlich: visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen, Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Dysgeusie, Restless-Legs-Syndrom Gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall [¥] Nicht bekannt*: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Herzerkrankungen	Häufig: ischämische Herzerkrankung [†] Nicht bekannt*: QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
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	Sehr häufig: Frakturen [‡] Nicht bekannt*: Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig: Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Asthenie, Fatigue
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig: Stürze

* Spontanmeldungen nach Markteinführung

¥ Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Konvulsionen', einschließlich Krampfanfall, Grand-Mal-Anfall, komplexe partielle Krampfanfälle, partielle Krampfanfälle und Status epilepticus. Dies schließt seltene Fälle von Krampfanfällen mit tödlich verlaufenden Komplikationen ein.

† Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Myokardinfarkt' und 'Andere ischämische Herzerkrankung', einschließlich der folgenden bevorzugten Bezeichnungen, die in randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mindestens zwei Patienten beobachtet wurden: Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte, akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, Myokardischämie und Koronaratherosklerose.

‡ Beinhalten alle bevorzugten Bezeichnungen mit dem Wort ‚Fraktur‘ der Knochen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Krampfanfall

In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 22 von 4.168 Patienten (0,5 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen drei Patienten (0,1 %), die Placebo erhielten, und ein Patient (0,3 %), der Bicalutamid erhielt, einen Krampfanfall erlitten. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisesskalationsstudie zeigen. Aus den kontrollierten Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen.

In der einarmigen Studie 9785-CL-0403 (UPWARD) zur Beurteilung der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen Krampfanfall (davon hatten 1,6 % Krampfanfälle in der Vorgeschichte) erlitten 8 von 366 (2,2 %) Patienten, die Enzalutamid erhielten, einen Krampfanfall. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,3 Monate.

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.

Ischämische Herzerkrankung

In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien trat bei 3,7 % der Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, eine ischämische Herzerkrankung auf im Vergleich zu 1,5 % der Patienten, die Placebo plus Androgenentzugstherapie erhielten. Bei 15 (0,4 %) Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden, und 2 (0,1 %) Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kam es zu einer ischämischen Herzerkrankung mit Todesfolge.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC-Code: L02BB04.

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. Enzalutamid ist ein starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, der mehrere Schritte in diesem Signalweg blockiert. Enzalutamid hemmt kompetitiv die Androgenbindung an Androgenrezeptoren und hemmt infolgedessen die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus sowie 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 Tumorrogression induzieren. In präklinischen Studien zeigte Enzalutamid keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen Phase-III-Studie (AFFIRM) mit Patienten, bei denen eine vorangegangene Chemotherapie mit Docetaxel versagt hatte, war bei 54 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten ein Rückgang 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.

In einer weiteren klinischen Phase-III-Studie (PREVAIL) mit Chemotherapie-naiven Patienten zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten, 78,0 % gegenüber 3,5 % (Differenz = 74,5 %, $p < 0,0001$).

In einer klinischen Phase-II-Studie (TERRAIN) mit Chemotherapie-naiven Patienten, zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Bicalutamid erhielten, 82,1 % gegenüber 20,9 % (Differenz = 61,2 %, $p < 0,0001$).

In einer einarmigen Studie (9785-CL-0410) mit Patienten, die zuvor mindestens 24 Wochen mit Abirateron (plus Prednison) behandelt wurden, war bei 22,4 % eine Reduktion der PSA-Werte um $\geq 50\%$ vom Ausgangswert zu verzeichnen. Bezüglich vorangegangener Chemotherapie in der Anamnese zeigten 22,1 % der Patientengruppe ohne vorangegangene Chemotherapie eine $\geq 50\%$ Reduktion der PSA-Werte und 23,2 % nach vorangegangener Chemotherapie.

In der klinischen Studie MDV3100-09 (STRIVE) zu nicht metastasiertem und metastasiertem CRPC zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere bestätigte Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Bicalutamid erhielten: 81,3 % gegenüber 31,3 % (Differenz = 50,0 %, $p < 0,0001$).

In der klinischen Studie MDV3100-14 (PROSPER) zu nicht metastasiertem CRPC zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, eine signifikant höhere bestätigte PSA-Ansprechrates (definiert als eine $\geq 50\%$ Reduktion vom Ausgangswert): 76,3 % gegenüber 2,4 % (Differenz = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Enzalutamid wurde in drei randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] bei Patienten mit progredientem Prostatakarzinom nach Progression der Erkrankung unter Androgenentzugstherapie [LHRH-Analogen oder nach bilateraler Orchiektomie] nachgewiesen. Die PREVAIL-Studie schloss Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC ein, wohingegen die AFFIRM-Studie Patienten mit metastasiertem CRPC einschloss, die vorher Docetaxel erhalten hatten, und die PROSPER-Studie Patienten mit nicht metastasiertem CRPC einschloss. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit mHSPC ebenfalls in einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie [9785-CL-0335 (ARCHES)] nachgewiesen. Alle Patienten erhielten eine Therapie mit LHRH-Analoga oder hatten eine bilaterale Orchiektomie.

Im aktiven Behandlungsarm wurde Xtandi oral in einer Dosierung von 160 mg täglich gegeben. In den vier klinischen Studien (ARCHES, PROSPER, AFFIRM und PREVAIL) 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 oder ein Äquivalent).

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

Studie 9785-CL-0335 (ARCHES) (Patienten mit metastasiertem HSPC)

In die ARCHES-Studie wurden 1.150 Patienten mit mHSPC eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden, um eine Behandlung mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie oder Placebo plus Androgenentzugstherapie (Androgenentzugstherapie war definiert als LHRH-Analogen oder bilaterale Orchiektomie) zu erhalten. Die Patienten erhielten 160 mg Enzalutamid einmal täglich (N = 574) oder Placebo (N = 576).

Für die Teilnahme geeignet waren Patienten, deren metastasiertes Prostatakarzinom durch einen positiven Befund im Knochenszintigramm (bei Knochenläsionen) oder metastatische Läsionen im CT- oder MRT-Scan (bei Weichteilläsionen) dokumentiert war. Nicht geeignet waren Patienten, deren Erkrankungsprogression regional auf die Becken-Lymphknoten begrenzt war. Patienten, die bis zu 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Docetaxel erhalten hatten, deren letzte Verabreichung bis 2 Monate vor Tag 1 beendet war, und bei denen während oder nach Beendigung der Chemotherapie mit Docetaxel keine Progression der Erkrankung festgestellt wurde, konnten teilnehmen. Ausgeschlossen waren Patienten mit bekannten oder vermuteten Hirnmetastasen oder aktiver leptomeningealer Erkrankung oder mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder einer Erkrankung, die eine Krampfanfallsneigung bedingen könnte.

Die demografischen und Ausgangscharakteristika waren zu Beginn der Studie zwischen den Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug in beiden Behandlungsgruppen 70 Jahre. Die meisten Patienten in der Gesamtpopulation waren Kaukasier (80,5 %), 13,5 % waren Asiaten und 1,4 % Schwarze. Der Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) betrug bei Studienbeginn bei 78 % der Patienten 0 und bei 22 % der Patienten 1. Die Patienten wurden nach niedriger oder hoher Tumorlast (*low-volume disease* oder *high-volume disease*) und vorheriger Chemotherapie mit Docetaxel für das Prostatakarzinom stratifiziert. Siebenunddreißig Prozent der Patienten hatten eine niedrige Tumorlast und 63% der Patienten hatten eine hohe Tumorlast. Zweiundachtzig Prozent der Patienten hatten keine vorherige Chemotherapie mit Docetaxel erhalten, 2% erhielten 1-5 Zyklen und 16% erhielten 6 Zyklen vorab. Eine gleichzeitige Behandlung mit Docetaxel war nicht erlaubt.

Das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS), basierend auf einer unabhängigen zentralen Bewertung, war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten objektiven Nachweis einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zu 24 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation), je nachdem, was zuerst eintrat.

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines rPFS-Ereignisses um 61 % [HR = 0,39 (95 %-KI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Übereinstimmende rPFS-Ergebnisse wurden beobachtet bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast und Patienten mit oder ohne vorherige Chemotherapie mit Docetaxel. Die mediane Zeit bis zu einem rPFS-Ereignis wurde im Enzalutamid-Arm nicht erreicht und betrug im Placebo-Arm 19,0 Monate (95 %-KI: 16,6; 22,2).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten, die im Rahmen der ARCHES-Studie entweder mit Enzalutamid oder Placebo behandelt wurden (*Intent-to-Treat-Analyse*)

	Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie (N = 574)	Placebo plus Androgenentzugstherapie (N = 576)
Radiologisch progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	nicht erreicht	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-Wert ²	p < 0,0001	

1. Berechnet unter Verwendung der Methode nach Brookmeyer und Crowley

2. Stratifiziert nach Tumorlast (niedrig oder hoch) und vorheriger Anwendung von Docetaxel (ja oder nein)

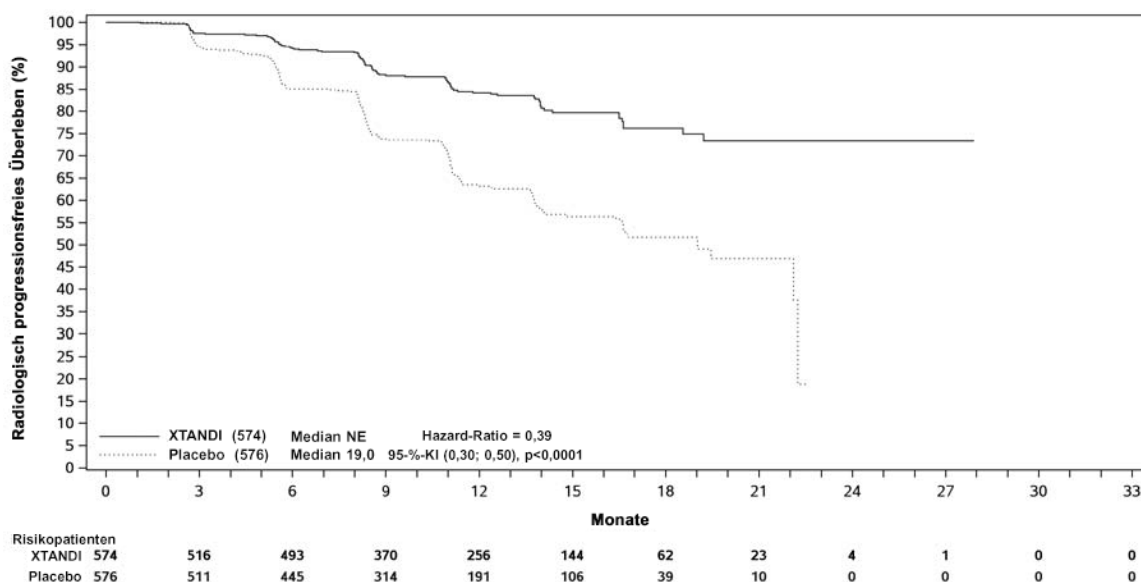


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS in der ARCHES-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Wichtigste in der Studie beurteilte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, die Rate nicht nachweisbarer PSA-Werte (Rückgang auf $<0,2 \mu\text{g/l}$) und die objektive Ansprechrquote (RECIST 1.1 laut unabhängiger Bewertung). Für all diese sekundären Endpunkte wurden statistisch signifikante Verbesserungen für mit Enzalutamid behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Die erste zuvor geplante Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens wurde zum Zeitpunkt der rPFS-Analyse durchgeführt. Zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse waren die Gesamtüberlebensdaten noch nicht vollständig ausgereift, und es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit Enzalutamid und den mit Placebo behandelten Patienten festgestellt [HR = 0,81 (95 %-KI: 0,53; 1,25); $p = 0,3361$].

Studie MDV3100-14 (PROSPER) (Patienten mit nicht metastasiertem CRPC)

Die PROSPER-Studie schloss 1.401 Patienten mit asymptomatischem, nicht metastasiertem Hochrisiko-CRPC ein, die ihre Androgenentzugstherapie (definiert als LHRH-Analogen oder vorangegangene bilaterale Orchiektomie) fortsetzten. Die Patienten mussten eine Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) von ≤ 10 Monate, einen PSA-Wert von $\geq 2 \text{ ng/ml}$ und die Bestätigung einer nicht metastasierten Erkrankung mittels einer verblindeten unabhängigen zentralen Bewertung aufweisen.

Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I oder II) in der Vorgeschichte und Patienten, die Arzneimittel einnahmen, die zu einer Senkung der Krampfschwelle führen können, waren erlaubt. Folgende Patienten waren ausgeschlossen: Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte, mit einer Erkrankung, die sie für Krampfanfälle prädisponieren könnte, oder mit bestimmten vorangegangenen Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms (d. h. Chemotherapie, Ketoconazol, Abirateronacetat, Aminoglutethimid und/oder Enzalutamid).

Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 933) oder Placebo (N = 468). Die Patienten wurden nach der PSADT (< 6 Monate oder ≥ 6 Monate) und der Anwendung von gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimitteln (ja oder nein) stratifiziert.

Die demografischen und Ausgangscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug im Enzalutamid-Arm 74 Jahre und im Placebo-Arm 73 Jahre. Die meisten Patienten (annähernd 71 %) in der Studie waren Kaukasier, 16 % waren Asiaten und 2 % Schwarze.

Einundachtzig Prozent (81 %) der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 19 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 1.

Das metastasenfremes Überleben (MFS) war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zu radiologischer Progression oder Tod innerhalb von 112 Tagen nach Absetzen der Behandlung ohne Nachweis einer radiologischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat. Wichtigste in der Studie beurteilte sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie (TTA) und Gesamtüberleben (OS). Weitere sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie und Chemotherapie-freies Überleben. Ergebnisse siehe unten (Tabelle 3).

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos von radiologischer Progression oder Tod um 71 % [HR = 0,29 (95 %-KI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Das mediane MFS betrug 36,6 Monate (95 %-KI: 33,1; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 14,7 Monate (95 %-KI: 14,2; 15,0) im Placebo-Arm. Übereinstimmende MFS-Ergebnisse wurden auch in allen präspezifizierten Patienten-Subgruppen beobachtet, zu denen die nach der PSADT (< 6 Monate oder ≥ 6 Monate), nach der demografischen Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt), nach dem Alter (< 75 oder ≥ 75) und nach der vorangegangenen Anwendung von gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimitteln (ja oder nein) Subgruppen gehörten (siehe Abbildung 2).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

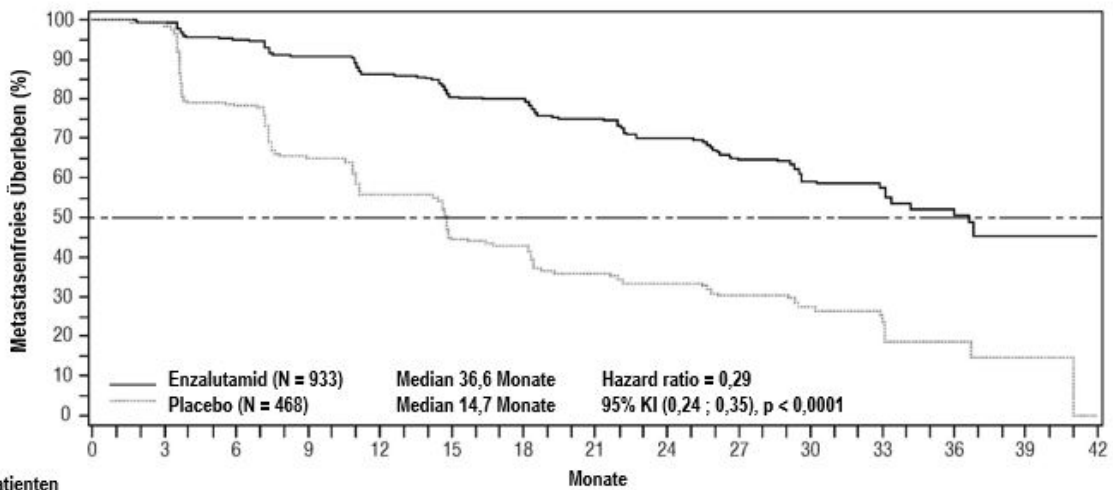
	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primärer Endpunkt		
Metastasenfrees Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	36,6 (33,1; nicht erreicht)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-Wert ³	$p < 0,0001$	
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsergebnisse		
Gesamtüberleben⁴		
Anzahl Ereignisse (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	67,0 (64,0; nicht erreicht)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-Wert ³	$p = 0,0011$	
Zeit bis zur PSA-Progression		
Anzahl Ereignisse (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	37,2 (33,1; nicht erreicht)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-Wert ³	$p < 0,0001$	
Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie		
Anzahl Ereignisse (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	39,6 (37,7; nicht erreicht)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-Wert ³	$p < 0,0001$	

¹ Auf Basis von Kaplan-Meier-Schätzungen.

² Die HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach PSA-Verdopplungszeit und vorangegangener oder aktueller Anwendung eines gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimittels. HR ist relativ zu Placebo mit < 1 zugunsten von Enzalutamid.

³ Der p-Wert basiert auf einem nach PSA Verdopplungszeit (< 6 Monate, ≥ 6 Monate) und vorangegangener oder aktueller Anwendung eines gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimittels (ja, nein) stratifizierten Log-Rank-Tests.

⁴ Basierend auf einer zuvor geplanten Zwischenauswertung mit Datenstichtag 15. Oktober 2019.



Risikopatienten	Monate														
Enzalutamid	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
Placebo	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des metastasenfrees Überlebens in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Bei der abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens nach 466 Todesfällen ergab sich für die Patienten, die zur Behandlung mit Enzalutamid randomisiert worden waren, eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten, die zur Behandlung mit Placebo randomisiert worden waren, mit einer Verringerung des Sterberisikos um 26,6 % [HR = 0,734, (95 %-KI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (siehe Abbildung 3). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 48,6 bzw. 47,2 Monate für die Enzalutamid- bzw. Placebo-Gruppe. Dreiunddreißig Prozent der mit Enzalutamid behandelten Patienten und 65 % der mit Placebo behandelten Patienten erhielten mindestens eine nachfolgende antineoplastische Therapie, welche das Gesamtüberleben verlängern kann.

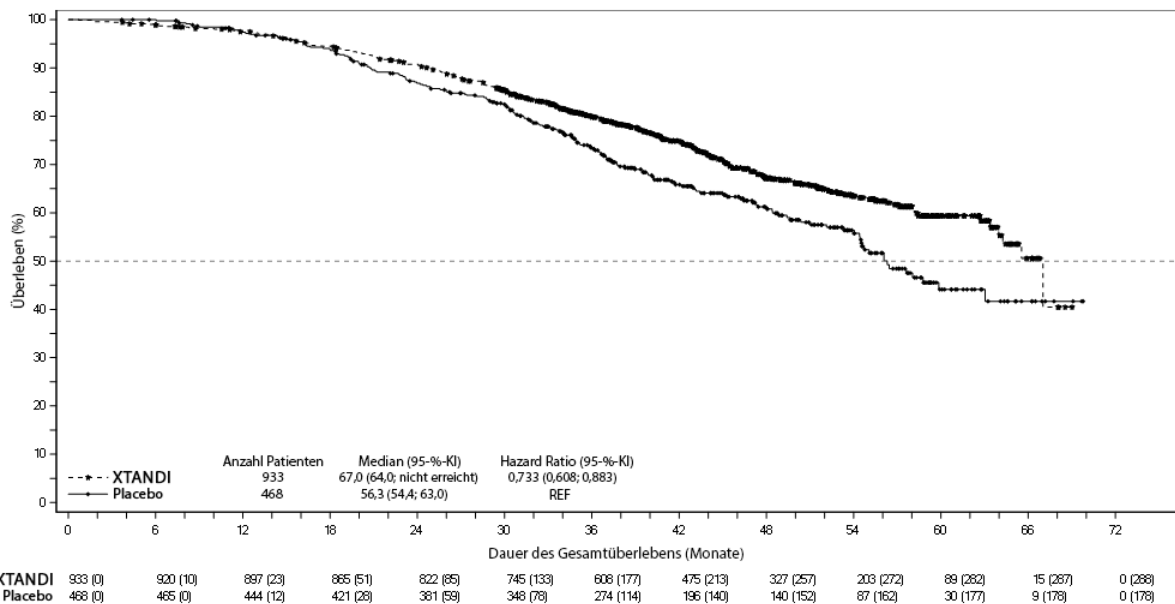


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos einer PSA-Progression um 93 % [HR = 0,07 (95 %-KI: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 37,2 Monate (95 %-KI: 33,1; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 3,9 Monate (95 %-KI: 3,8; 4,0) im Placebo-Arm.

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie [HR = 0,21 (95 %-KI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie betrug 39,6 Monate (95 %-KI: 37,7; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 17,7 Monate (95 %-KI: 16,2; 19,7) im Placebo-Arm (siehe Abbildung 4).

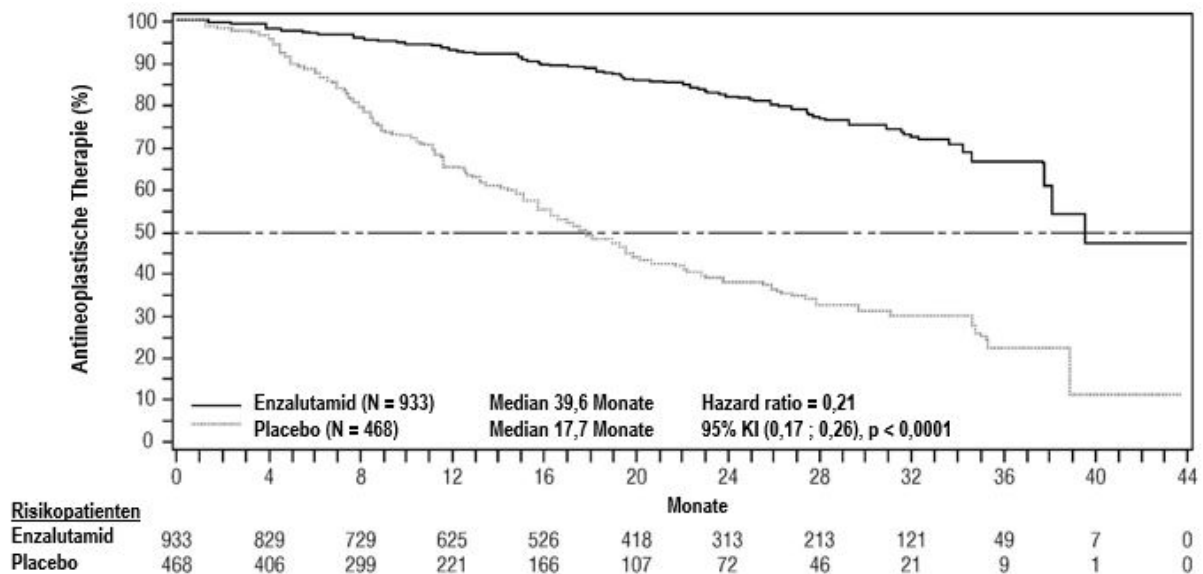


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Studie MDV3100-09 (STRIVE) (Chemotherapie-naive Patienten mit nicht metastasiertem/metastasiertem CRPC)

Die STRIVE-Studie schloss 396 Patienten mit nicht metastasiertem oder metastasiertem CRPC und serologischer oder radiologischer Krankheitsprogression trotz primärer Androgenentzugstherapie ein. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 198) oder Bicalutamid in einer Dosis von 50 mg einmal täglich (N = 198). PFS war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum frühesten objektiven Nachweis von radiologischer Progression, PSA-Progression oder Tod während der Studie. Das mediane PFS betrug 19,4 Monate (95 %-KI: 16,5; nicht erreicht) in der Enzalutamid-Gruppe versus 5,7 Monate (95 %-KI: 5,6; 8,1) in der Bicalutamid-Gruppe [HR = 0,24 (95 %-KI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. In allen präspezifizierten Patienten-Subgruppen wurde hinsichtlich des PFS ein übereinstimmender Vorteil von Enzalutamid gegenüber Bicalutamid beobachtet. In der Subgruppe mit nicht metastasiertem CRPC (N = 139) hatten insgesamt 19 der 70 (27,1 %) mit Enzalutamid behandelten Patienten und 49 der 69 (71,0 %) mit Bicalutamid behandelten Patienten PFS-Ereignisse (insgesamt 68 Ereignisse). Die Hazard Ratio betrug 0,24 (95 %-KI: 0,14; 0,42). Die mediane Zeit bis zu einem PFS-Ereignis wurde in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht und betrug in der Bicalutamid-Gruppe 8,6 Monate (siehe Abbildung 5).

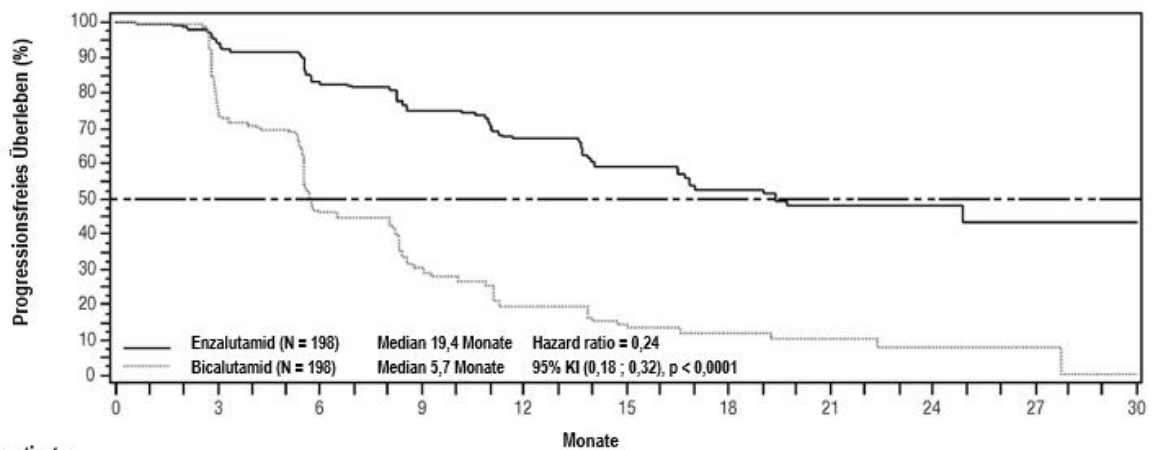


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in der STRIVE-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Studie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC)

In die TERRAIN-Studie wurden 375 Chemo- und Antiandrogen-Therapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC eingeschlossen, welche randomisiert wurden, um entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 184) oder Bicalutamid in einer Dosis von 50 mg einmal täglich (N = 191) zu erhalten. Das mediane PFS betrug 15,7 Monate bei mit Enzalutamid behandelten Patienten verglichen mit 5,8 Monaten bei mit Bicalutamid behandelten Patienten [HR = 0,44 (95 %-KI: 0,34, 0,57), p < 0,0001]. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als objektiver Nachweis einer radiologischen Progression mittels einer unabhängigen, zentralen Bewertung, skelettbezogene Ereignisse, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Ein konsistenter Vorteil bezüglich des PFS wurde über alle vordefinierten Patienten-Subgruppen hinweg beobachtet.

Studie MDV3100-03 (PREVAIL) (Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC)

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 viszeralem Erkrankungen sowie Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I oder II) in der Vorgeschichte und Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle herabsetzen, wurden zugelassen. 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 demografischen 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 0 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 Wirksamkeitsendpunkte 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, des besten Gesamtansprechens des Weichteilgewebes, der Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, des PSA-Ansprechens (≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert), der Zeit bis zur PSA-Progression und der 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 = 0,71, (95 %-KI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Nach 784 Todesfällen wurde eine aktualisierte Auswertung des Überlebens durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung waren mit denen der Zwischenauswertung (Tabelle 4, Abbildung 6) 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.

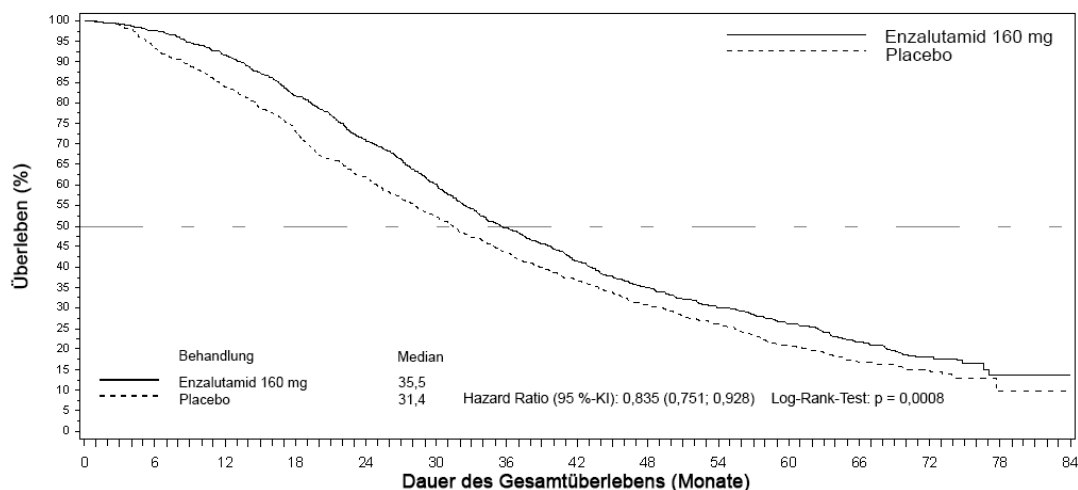
Eine abschließende Analyse der 5-Jahres-Daten aus der Studie PREVAIL zeigte den Erhalt einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo [HR = 0,835 (95 %-KI: 0,75; 0,93); p -Wert = 0,0008], obwohl 28 % der Patienten unter Placebo zu Enzalutamid gewechselt waren. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 26 % für den Enzalutamid-Arm und 21 % für den Placebo-Arm.

Tabelle 4: 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 ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	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 ¹	p = 0,0002	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5-Jahres-Überlebensanalyse		
Anzahl Todesfälle (%)	689 (79)	693 (82)
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-Wert ¹	p = 0,0008	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

¹ p-Wert berechnet mit einem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test

² Hazard Ratio nach einem nicht-stratifizierten Proportional-Hazards-Modell; Hazard Ratio < 1 zugunsten von Enzalutamid



Enzalutamid 160 mg: Risikopatienten	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Risikopatienten	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens, basierend auf der 5-Jahres-Überlebensanalyse in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

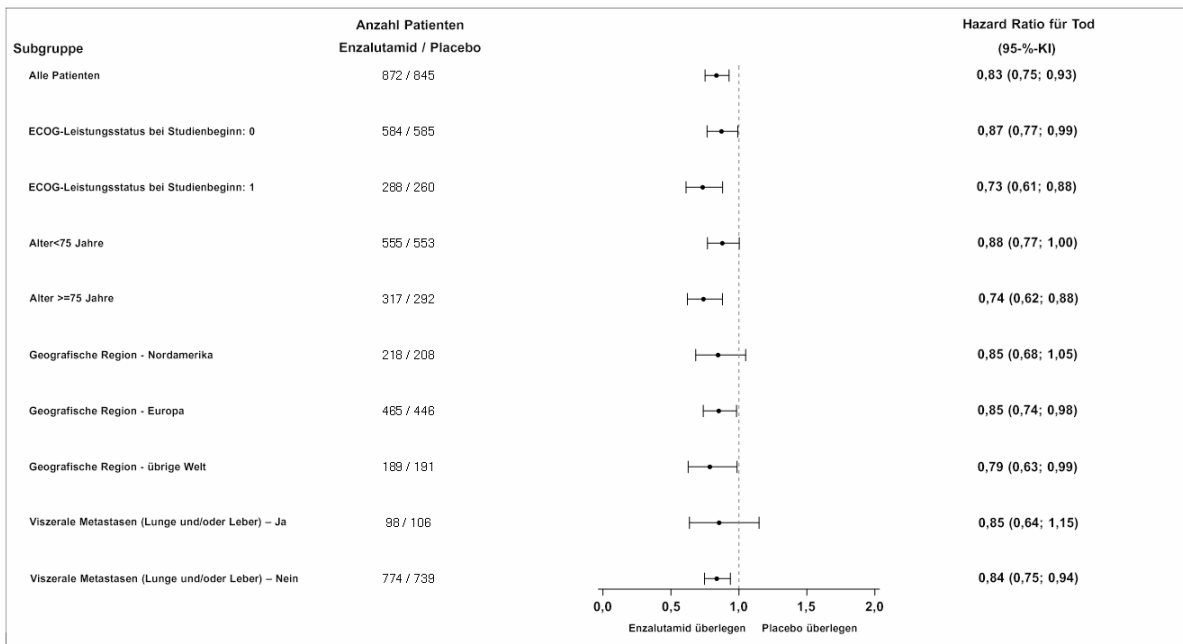
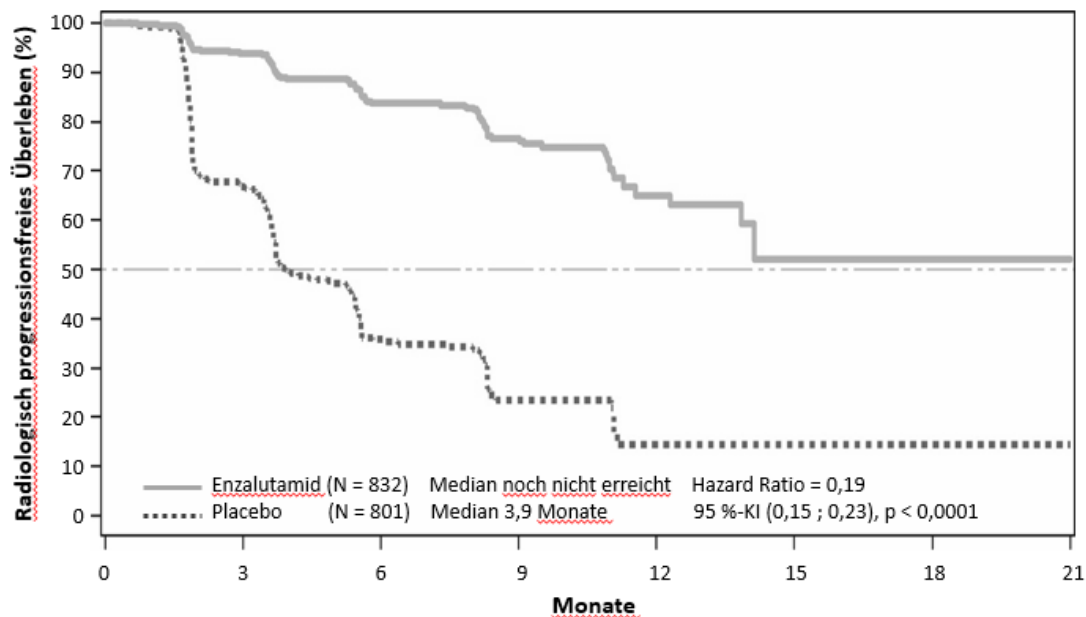


Abbildung 7: 5-Jahres-Auswertung des Gesamtüberlebens nach Subgruppe: Hazard Ratio und 95-%-Konfidenzintervall in der PREVAIL-Studie (*Intent-to-Treat-Analyse*)

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 = 0,19 (95 %-KI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Bei 118 mit Enzalutamid behandelten Patienten (14 %) und 321 Patienten (40 %), die Placebo erhielten, trat ein Ereignis auf. Das 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 8). 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 = 0,31 (95 %-KI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Das mediane rPFS betrug 19,7 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 5,4 Monate in der Placebo-Gruppe.



Risikopatienten								
Enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse waren 1.633 Patienten randomisiert.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven des radiologisch progressionsfreien Überlebens in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

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 = 0,35; (95 %-KI: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

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 28 % [HR = 0,72 (95 %-KI: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. Ein skelettbezogenes Ereignis war 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 ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert) 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 = 0,17, (95 %-KI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Die Behandlung mit Enzalutamid verringerte das Risiko einer Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores um 37,5 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). 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.

Studie CRPC2 (AFFIRM) (Patienten mit metastasiertem CRPC, 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 CRPC untersucht. Diese Patienten waren vorher mit Docetaxel behandelt worden und erhielten ein LHRH-Analogen 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 (Bereich 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* bei ≥ 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 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 *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium III oder IV (außer bei einer Auswurfraction ≥ 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 5 und Abbildungen 9 und 10).

Tabelle 5: 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 ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

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

² Hazard Ratio nach einem stratifizierten Proportional-Hazards-Modell; Hazard Ratio < 1 zugunsten von Enzalutamid

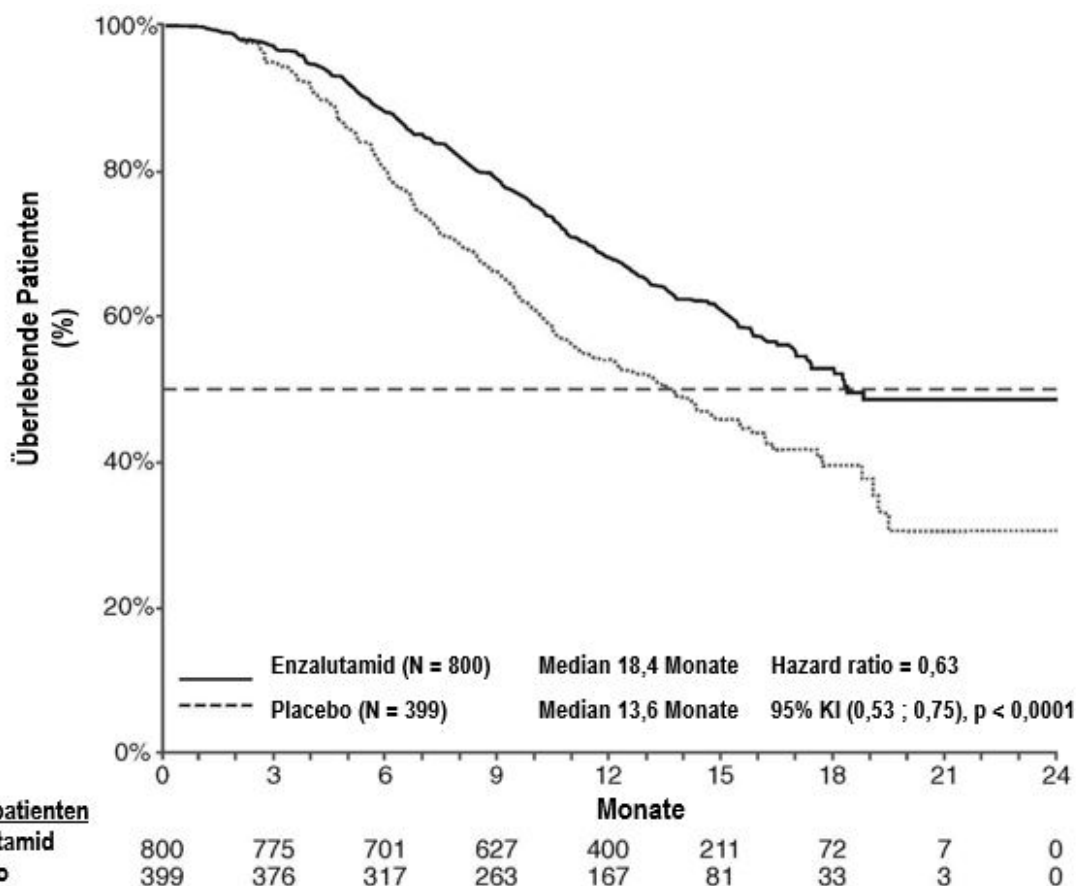
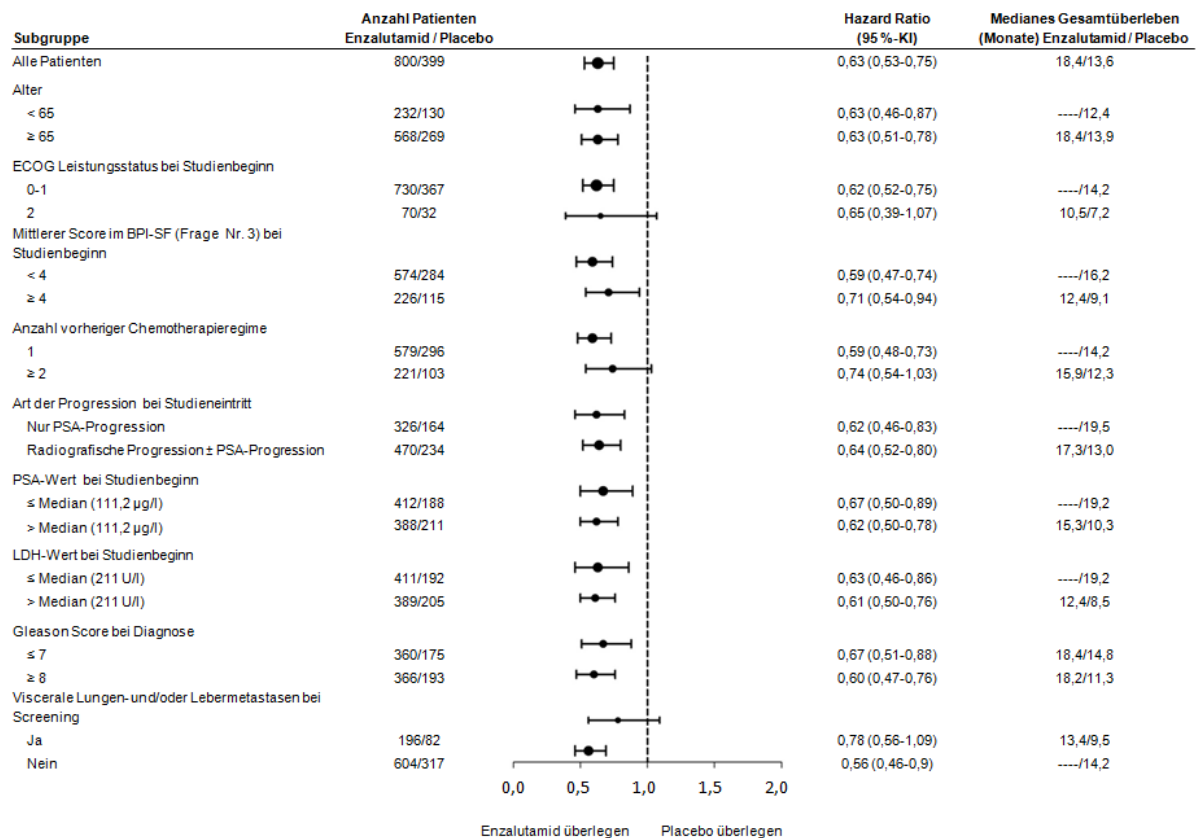


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der AFFIRM-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)



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

Abbildung 10: Gesamtüberleben nach Subgruppe in der AFFIRM-Studie – Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall

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 = 0,40 (95 %-KI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. 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 = 0,25 (95 %-KI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

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 = 0,69 (95 %-KI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. 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.

Studie 9785-CL-0410 (Enzalutamid nach Abirateron bei Patienten mit metastasiertem CRPC)

Die Studie war eine einarmige Studie mit 214 Patienten mit fortschreitendem metastasiertem CRPC, die nach mindestens 24 Wochen Behandlung mit Abirateronacetat plus Prednison, Enzalutamid (160 mg einmal täglich) erhielten. Das mediane rPFS (radiologisch progressionsfreies Überleben, der primäre Endpunkt der Studie) betrug 8,1 Monate (95 %-KI: 6,1; 8,3). Das mediane OS wurde nicht erreicht. Das PSA-Ansprechen (definiert als ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert) betrug 22,4 % (95 %-KI: 17,0; 28,6).

Für die 69 Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane rPFS 7,9 Monate (95 %-KI: 5,5; 10,8). Das PSA-Ansprechen betrug 23,2 % (95 %-KI: 13,9; 34,9).

Für die 145 Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane rPFS 8,1 Monate (95 %-KI: 5,7; 8,3). Das PSA-Ansprechen betrug 22,1 % (95 %-KI: 15,6; 29,7).

Obwohl es bei einigen Patienten ein begrenztes Ansprechen auf die Behandlung mit Enzalutamid nach Abirateron gab, ist der Grund für diesen Befund derzeit unbekannt. Das Studiendesign konnte weder die Patienten identifizieren, die wahrscheinlich profitieren, noch die Reihenfolge, in der Enzalutamid und Abirateron optimal nacheinander eingesetzt werden sollten.

Ältere Patienten

Von den 4.168 Patienten in den kontrollierten klinischen Studien, die Enzalutamid erhielten, waren 3.265 Patienten (78 %) 65 Jahre alt oder älter und 1.469 Patienten (35 %) 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. Die Wasserlöslichkeit von Enzalutamid wurde durch Caprylocaproyl-Macrogolglyceride als Emulgator/Tensid erhöht. In präklinischen Studien war die Resorption 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 die gleiche 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 Effluxtransporter P-gp oder BCRP. Im *Steady State* beträgt der mittlere C_{\max} -Wert für Enzalutamid plus seinen aktiven Metaboliten 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23 % Variationskoeffizient [CV]) bzw. 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (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 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 einer Kreatinin-Clearance (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 von Enzalutamid 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 % bzw. 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 kontrollierten klinischen Studien (> 77 %) waren Kaukasier. Ausgehend von den pharmakokinetischen Daten aus Studien mit japanischen und chinesischen Patienten mit Prostatakarzinom gibt es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition zwischen den Populationen. Es stehen keine ausreichenden Daten zur Bewertung potenzieller Unterschiede in der Pharmakokinetik von Enzalutamid in anderen ethnischen Gruppen zur Verfügung.

Ältere Patienten

In der populationspharmakokinetischen Analyse mit älteren Personen 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 Fertilität 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 Organewichts 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 bei Ratten. Bei 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.

Studien an trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten auf Föten übertragen werden. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem ¹⁴C-Enzalutamid in einer Dosis von 30 mg/kg (~ 1,9-mal der maximalen humantherapeutischen Dosis) an Ratten an Tag 14 der Trächtigkeit wurde die maximale Radioaktivität im Fötus 4 Stunden nach der Verabreichung erreicht und war niedriger als im mütterlichen Plasma mit einem Gewebe-/Plasma-Verhältnis von 0,27. Die Radioaktivität im Fötus sank 72 Stunden nach der Verabreichung auf das 0,08-Fache der maximalen Konzentration.

Studien an laktierenden Ratten haben gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten in Rattenmilch ausgeschieden werden. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem ¹⁴C-Enzalutamid an laktierende Ratten in einer Dosis von 30 mg/kg (~ 1,9-mal der für Menschen angegebenen maximalen Dosis) wurde die maximale Radioaktivität in der Milch 4 Stunden nach der Verabreichung erreicht und war bis zu 3,54-fach höher als im mütterlichen Plasma. Untersuchungsergebnisse haben auch gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten über die Milch auf Säuglingsrattengewebe übertragen und anschließend eliminiert werden.

Enzalutamid wurde in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Genotoxizität als genotoxisch negativ getestet. In einer 6-monatigen Studie an transgenen rasH2-Mäusen zeigte Enzalutamid kein kanzerogenes Potenzial (Fehlen von neoplastischen Befunden) in Dosen bis zu 20 mg/kg pro Tag (AUC_{24h} ~317 µg•h/ml), die zu einer Plasmaexposition führten, die der klinischen Exposition (AUC_{24h} ~322 µg•h/ml) bei mCRPC-Patienten, die täglich 160 mg erhalten, ähnlich war.

Die tägliche Verabreichung von Enzalutamid für einen Zeitraum von zwei Jahren an Ratten führte zu einer erhöhten Inzidenz neoplastischer Befunde. Dazu gehörten benigne Thymome, Fibroadenome in den Brustdrüsen, benigne Leydig-Zell-Tumore in den Hoden und Urothelpapillome und Harnblasenkarzinome bei männlichen Ratten; benigne Granulosazellumore in den Ovarien bei weiblichen Ratten und Adenome in der Pars distalis der Hypophyse bei Ratten beiderlei Geschlechts. Eine Relevanz der Thymome, Hypophysenadenome und Fibroadenome der Brust sowie Urothelpapillome und Karzinome der Harnblase für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.

Enzalutamid war *in vitro* nicht phototoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogolglycerolcaprylocaprat 400

Butylhydroxyanisol (E 320)

Butylhydroxytoluol (E 321)

Kapselhülle

Gelatine

Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Sorbitol, Sorbitan)

Glycerol

Titandioxid (E 171)

Gereinigtes Wasser

Drucktinte

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

Walletpackung (Wallet), die eine PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackung mit 28 Weichkapseln enthält. Jeder Umkarton enthält 4 Wallets (112 Weichkapseln).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Xtandi darf nicht von Personen außer den Patienten oder ihren Pflegekräften gehandhabt werden. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der bei Mäusen beobachteten embryofetalen Toxizität kann Xtandi einem sich entwickelnden Fetus schaden. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können, sollten beschädigte oder geöffnete Xtandi-Kapseln nicht ohne Schutz, z. B. durch Handschuhe, handhaben. Siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit.

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(N)

EU/1/13/846/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juni 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Februar 2018

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg Filmtabletten

Xtandi 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xtandi 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid.

Xtandi 80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Xtandi 40 mg Filmtabletten

Gelbe runde Filmtabletten mit der Prägung E 40.

Xtandi 80 mg Filmtabletten

Gelbe ovale Filmtabletten mit der Prägung E 80.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xtandi ist angezeigt:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC*) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (*castration-resistant prostate cancer, CRPC*) (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC 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 CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Enzalutamid sollte von einem spezialisierten Arzt mit Erfahrung in der medizinischen Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe.

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon 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 verschriebene 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 Patienten

Bei älteren Patienten 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 von Enzalutamid 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 CRPC und mHSPC“ keinen relevanten Nutzen von Enzalutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xtandi ist zum Einnehmen bestimmt. Die Filmtabletten dürfen nicht zerbrochen, zerkleinert oder gekaut werden, sondern müssen 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 Abschnitte 4.6 und 6.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Krampfanfällen

Die Anwendung von Enzalutamid war mit Krampfanfällen verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln, von Fall zu Fall getroffen werden.

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.

Sekundäre Primärtumore

In klinischen Studien wurden Fälle von sekundären Primärtumoren bei Patienten berichtet, die mit Enzalutamid behandelt wurden. In klinischen Phase-III-Studien waren die am häufigsten berichteten Ereignisse bei mit Enzalutamid behandelten Patienten, die auch häufiger als unter Placebo auftraten, Blasenkrebs (0,3 %), Adenokarzinom des Kolons (0,2 %), Übergangszellkarzinom (0,2 %) und Blasenübergangszellkarzinom (0,1 %).

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn sie während der Behandlung mit Enzalutamid Anzeichen von gastrointestinaler Blutung, makroskopischer Hämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder Harndrang bemerken.

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 von Enzalutamid, 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 erlittenen Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfraction [LVEF] ≥ 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.

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Enzalutamid wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die sich durch Symptome, wie zum Beispiel Hautausschlag oder Ödem von Gesicht, Zunge, Lippen oder Pharynx manifestierten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) wurden unter Enzalutamid berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich Hautreaktionen überwacht werden.

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)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Antithrombotika (z. B. Acenocumarol, Warfarin, Clopidogrel)
- Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol)
- Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- antivirale HIV-Arzneimittel (z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus)
- Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin)

Das volle Induktionspotenzial 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 von P-gp sind (z. B. Colchicin, Dabigatranetexilat, 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 Inhibierung 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. Dieses Arzneimittel kann Schäden beim ungeborenen Kind oder einen Abort verursachen, wenn es von schwangeren Frauen genommen wird (siehe Abschnitte 4.3, 5.3 und 6.6).

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, 5.3 und 6.6).

Stillzeit

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid in die Muttermilch übergeht. Enzalutamid und/oder seine Metaboliten werden in die Rattenmilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Xtandi könnte einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da von psychischen und neurologischen Effekten einschließlich Krampfanfällen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf das potenzielle Risiko eines psychischen oder neurologischen Ereignisses beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden. Es wurden keine wissenschaftlichen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Enzalutamid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu bewerten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Hypertonie, Frakturen und Stürze. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen kognitive Störungen und Neutropenie ein.

Ein Krampfanfall trat bei 0,5 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten, bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten und bei 0,3 % der mit Bicalutamid behandelten Patienten auf.

Seltene Fälle des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms wurden bei mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung 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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

Organklasse nach dem MedDRA System	Nebenwirkung und Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie Nicht bekannt*: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt*: Gesichtssödem, Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Angst Gelegentlich: visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen, Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Dysgeusie, Restless-Legs-Syndrom Gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall [¥] Nicht bekannt*: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Herzerkrankungen	Häufig: ischämische Herzerkrankung [†] Nicht bekannt*: QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
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	Sehr häufig: Frakturen [‡] Nicht bekannt*: Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig: Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Asthenie, Fatigue
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig: Stürze

* Spontanmeldungen nach Markteinführung

¥ Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Konvulsionen', einschließlich Krampfanfall, Grand-Mal-Anfall, komplexe partielle Krampfanfälle, partielle Krampfanfälle und Status epilepticus. Dies schließt seltene Fälle von Krampfanfällen mit tödlich verlaufenden Komplikationen ein.

† Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Myokardinfarkt' und 'Andere ischämische Herzerkrankung', einschließlich der folgenden bevorzugten Bezeichnungen, die in randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mindestens zwei Patienten beobachtet wurden: Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte, akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, Myokardischämie und Koronaratherosklerose.

‡ Beinhalten alle bevorzugten Bezeichnungen mit dem Wort ‚Fraktur‘ der Knochen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Krampfanfall

In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 22 von 4.168 Patienten (0,5 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen drei Patienten (0,1 %), die Placebo erhielten, und ein Patient (0,3 %), der Bicalutamid erhielt, einen Krampfanfall erlitten. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisesskalationsstudie zeigen. Aus den kontrollierten Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen.

In der einarmigen Studie 9785-CL-0403 (UPWARD) zur Beurteilung der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen Krampfanfall (davon hatten

1,6 % Krampfanfälle in der Vorgeschichte) erlitten 8 von 366 (2,2 %) Patienten, die Enzalutamid erhielten, einen Krampfanfall. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,3 Monate.

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.

Ischämische Herzerkrankung

In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien trat bei 3,7 % der Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, eine ischämische Herzerkrankung auf im Vergleich zu 1,5 % der Patienten, die Placebo plus Androgenentzugstherapie erhielten. Bei 15 (0,4 %) Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden, und 2 (0,1 %) Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kam es zu einer ischämischen Herzerkrankung mit Todesfolge.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC-Code: L02BB04.

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. Enzalutamid ist ein starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, der mehrere Schritte in diesem Signalweg blockiert. Enzalutamid hemmt kompetitiv die Androgenbindung an Androgenrezeptoren und hemmt infolgedessen die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus sowie 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 Tumorrogression induzieren. In präklinischen Studien zeigte Enzalutamid keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen Phase-III-Studie (AFFIRM) mit Patienten, bei denen eine vorangegangene Chemotherapie mit Docetaxel versagt hatte, war bei 54 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten ein Rückgang 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.

In einer weiteren klinischen Phase-III-Studie (PREVAIL) mit Chemotherapie-naiven Patienten zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert

als eine ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten, 78,0 % gegenüber 3,5 % (Differenz = 74,5 %, $p < 0,0001$).

In einer klinischen Phase-II-Studie (TERRAIN) mit Chemotherapie-naiven Patienten, zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert als eine ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Bicalutamid erhielten, 82,1 % gegenüber 20,9 % (Differenz = 61,2 %, $p < 0,0001$).

In einer einarmigen Studie (9785-CL-0410) mit Patienten, die zuvor mindestens 24 Wochen mit Abirateron (plus Prednison) behandelt wurden, war bei 22,4 % eine Reduktion der PSA-Werte um ≥ 50 % vom Ausgangswert zu verzeichnen. Bezüglich vorangegangener Chemotherapie in der Anamnese zeigten 22,1 % der Patientengruppe ohne vorangegangene Chemotherapie eine ≥ 50 % Reduktion der PSA-Werte und 23,2 % nach vorangegangener Chemotherapie.

In der klinischen Studie MDV3100-09 (STRIVE) zu nicht metastasiertem und metastasiertem CRPC zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, eine signifikant höhere bestätigte Gesamt-PSA-Ansprechrates (definiert als eine ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert), verglichen mit Patienten, die Bicalutamid erhielten: 81,3 % gegenüber 31,3 % (Differenz = 50,0 %, $p < 0,0001$).

In der klinischen Studie MDV3100-14 (PROSPER) zu nicht metastasiertem CRPC zeigten die Patienten, die Enzalutamid erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, eine signifikant höhere bestätigte PSA-Ansprechrates (definiert als eine ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert): 76,3 % gegenüber 2,4 % (Differenz = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Enzalutamid wurde in drei randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] bei Patienten mit progredientem Prostatakarzinom nach Progression der Erkrankung unter Androgenentzugstherapie [LHRH-Analogen oder nach bilateraler Orchiektomie] nachgewiesen. Die PREVAIL-Studie schloss Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC ein, wohingegen die AFFIRM-Studie Patienten mit metastasiertem CRPC einschloss, die vorher Docetaxel erhalten hatten, und die PROSPER-Studie Patienten mit nicht metastasiertem CRPC einschloss. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit mHSPC ebenfalls in einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie [9785-CL-0335 (ARCHES)] nachgewiesen. Alle Patienten erhielten eine Therapie mit LHRH-Analoga oder hatten eine bilaterale Orchiektomie.

Im aktiven Behandlungsarm wurde Xtandi oral in einer Dosierung von 160 mg täglich gegeben. In den vier klinischen Studien (ARCHES, PROSPER, AFFIRM und PREVAIL) 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 oder ein Äquivalent).

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

Studie 9785-CL-0335 (ARCHES) (Patienten mit metastasiertem HSPC)

In die ARCHES-Studie wurden 1.150 Patienten mit mHSPC eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden, um eine Behandlung mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie oder Placebo plus Androgenentzugstherapie (Androgenentzugstherapie war definiert als LHRH-Analogen oder bilaterale Orchiektomie) zu erhalten. Die Patienten erhielten 160 mg Enzalutamid einmal täglich (N = 574) oder Placebo (N = 576).

Für die Teilnahme geeignet waren Patienten, deren metastasiertes Prostatakarzinom durch einen positiven Befund im Knochenszintigramm (bei Knochenläsionen) oder metastatische Läsionen im CT-

oder MRT-Scan (bei Weichteilläsionen) dokumentiert war. Nicht geeignet waren Patienten, deren Erkrankungsprogression regional auf die Becken-Lymphknoten begrenzt war. Patienten, die bis zu 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Docetaxel erhalten hatten, deren letzte Verabreichung bis 2 Monate vor Tag 1 beendet war, und bei denen während oder nach Beendigung der Chemotherapie mit Docetaxel keine Progression der Erkrankung festgestellt wurde, konnten teilnehmen. Ausgeschlossen waren Patienten mit bekannten oder vermuteten Hirnmetastasen oder aktiver leptomeningealer Erkrankung oder mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder einer Erkrankung, die eine Krampfanfallsneigung bedingen könnte.

Die demografischen und Ausgangscharakteristika waren zu Beginn der Studie zwischen den Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug in beiden Behandlungsgruppen 70 Jahre. Die meisten Patienten in der Gesamtpopulation waren Kaukasier (80,5 %), 13,5 % waren Asiaten und 1,4 % Schwarze. Der Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) betrug bei Studienbeginn bei 78 % der Patienten 0 und bei 22 % der Patienten 1. Die Patienten wurden nach niedriger oder hoher Tumorlast (*low-volume disease* oder *high-volume disease*) und vorheriger Chemotherapie mit Docetaxel für das Prostatakarzinom stratifiziert. Siebenunddreißig Prozent der Patienten hatten eine niedrige Tumorlast und 63% der Patienten hatten eine hohe Tumorlast. Zweiundachtzig Prozent der Patienten hatten keine vorherige Chemotherapie mit Docetaxel erhalten, 2% erhielten 1-5 Zyklen und 16% erhielten 6 Zyklen vorab. Eine gleichzeitige Behandlung mit Docetaxel war nicht erlaubt.

Das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS), basierend auf einer unabhängigen zentralen Bewertung, war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten objektiven Nachweis einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zu 24 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation), je nachdem, was zuerst eintrat.

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines rPFS-Ereignisses um 61 % [HR = 0,39 (95 %-KI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Übereinstimmende rPFS-Ergebnisse wurden beobachtet bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast und Patienten mit oder ohne vorherige Chemotherapie mit Docetaxel. Die mediane Zeit bis zu einem rPFS-Ereignis wurde im Enzalutamid-Arm nicht erreicht und betrug im Placebo-Arm 19,0 Monate (95 %-KI: 16,6; 22,2).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten, die im Rahmen der ARCHES-Studie entweder mit Enzalutamid oder Placebo behandelt wurden (*Intent-to-Treat-Analyse*)

	Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie (N = 574)	Placebo plus Androgenentzugstherapie (N = 576)
Radiologisch progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	nicht erreicht	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-Wert ²	p < 0,0001	

¹. Berechnet unter Verwendung der Methode nach Brookmeyer und Crowley

². Stratifiziert nach Tumorlast (niedrig oder hoch) und vorheriger Anwendung von Docetaxel (ja oder nein)

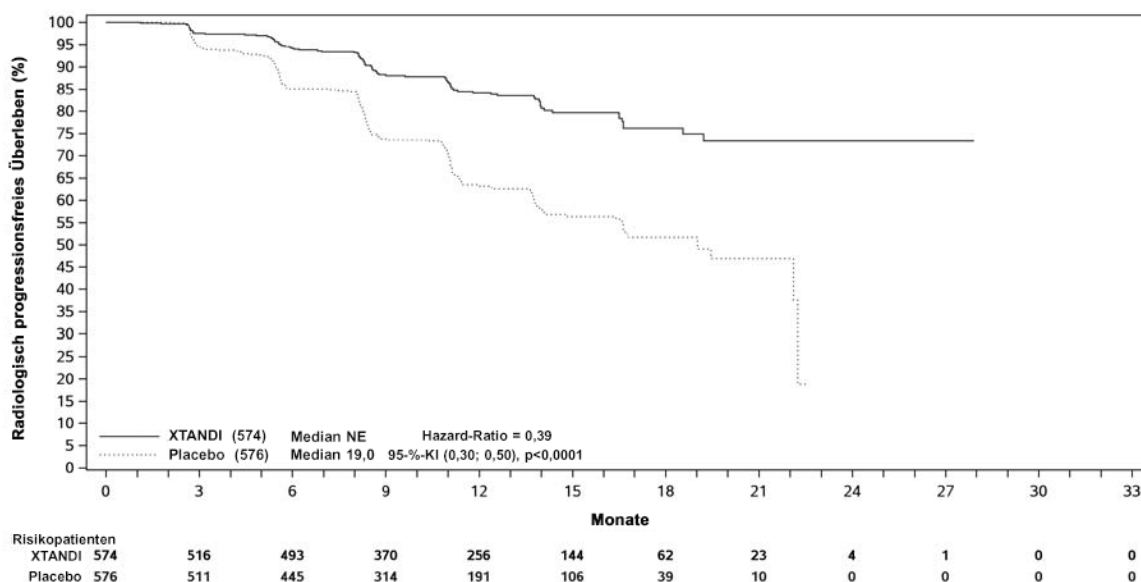


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS in der ARCHES-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Wichtigste in der Studie beurteilte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, die Rate nicht nachweisbarer PSA-Werte (Rückgang auf $<0,2 \mu\text{g/l}$) und die objektive Ansprechrquote (RECIST 1.1 laut unabhängiger Bewertung). Für all diese sekundären Endpunkte wurden statistisch signifikante Verbesserungen für mit Enzalutamid behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Die erste zuvor geplante Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens wurde zum Zeitpunkt der rPFS-Analyse durchgeführt. Zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse waren die Gesamtüberlebensdaten noch nicht vollständig ausgereift, und es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit Enzalutamid und den mit Placebo behandelten Patienten festgestellt [HR = 0,81 (95 %-KI: 0,53; 1,25); $p = 0,3361$].

Studie MDV3100-14 (PROSPER) (Patienten mit nicht metastasiertem CRPC)

Die PROSPER-Studie schloss 1.401 Patienten mit asymptomatischem, nicht metastasiertem Hochrisiko-CRPC ein, die ihre Androgenentzugstherapie (definiert als LHRH-Analogen oder vorangegangene bilaterale Orchiectomie) fortsetzten. Die Patienten mussten eine Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) von ≤ 10 Monate, einen PSA-Wert von $\geq 2 \text{ ng/ml}$ und die Bestätigung einer nicht metastasierten Erkrankung mittels einer verblindeten unabhängigen zentralen Bewertung aufweisen.

Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I oder II) in der Vorgeschichte und Patienten, die Arzneimittel einnahmen, die zu einer Senkung der Krampfschwelle führen können, waren erlaubt. Folgende Patienten waren ausgeschlossen: Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte, mit einer Erkrankung, die sie für Krampfanfälle prädisponieren könnte, oder mit bestimmten vorangegangenen Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms (d. h. Chemotherapie, Ketoconazol, Abirateronacetat, Aminoglutethimid und/oder Enzalutamid).

Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 933) oder Placebo (N = 468). Die Patienten wurden nach der PSADT (< 6 Monate oder ≥ 6 Monate) und der Anwendung von gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimitteln (ja oder nein) stratifiziert.

Die demografischen und Ausgangscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug im Enzalutamid-Arm 74 Jahre und im Placebo-Arm 73 Jahre. Die meisten Patienten (annähernd 71 %) in der Studie waren Kaukasier, 16 %

waren Asiaten und 2 % Schwarze. Einundachtzig Prozent (81 %) der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 19 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 1.

Das metastasenfreie Überleben (MFS) war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zu radiologischer Progression oder Tod innerhalb von 112 Tagen nach Absetzen der Behandlung ohne Nachweis einer radiologischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat. Wichtigste in der Studie beurteilte sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie (TTA) und Gesamtüberleben (OS). Weitere sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie und Chemotherapie-freies Überleben. Ergebnisse siehe unten (Tabelle 3).

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos von radiologischer Progression oder Tod um 71 % [HR = 0,29 (95 %-KI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Das mediane MFS betrug 36,6 Monate (95 %-KI: 33,1; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 14,7 Monate (95 %-KI: 14,2; 15,0) im Placebo-Arm. Übereinstimmende MFS-Ergebnisse wurden auch in allen präspezifizierten Patienten-Subgruppen beobachtet, zu denen die nach der PSADT (< 6 Monate oder ≥ 6 Monate), nach der demografischen Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt), nach dem Alter (< 75 oder ≥ 75) und nach der vorangegangenen Anwendung von gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimitteln (ja oder nein) Subgruppen gehörten (siehe Abbildung 2).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

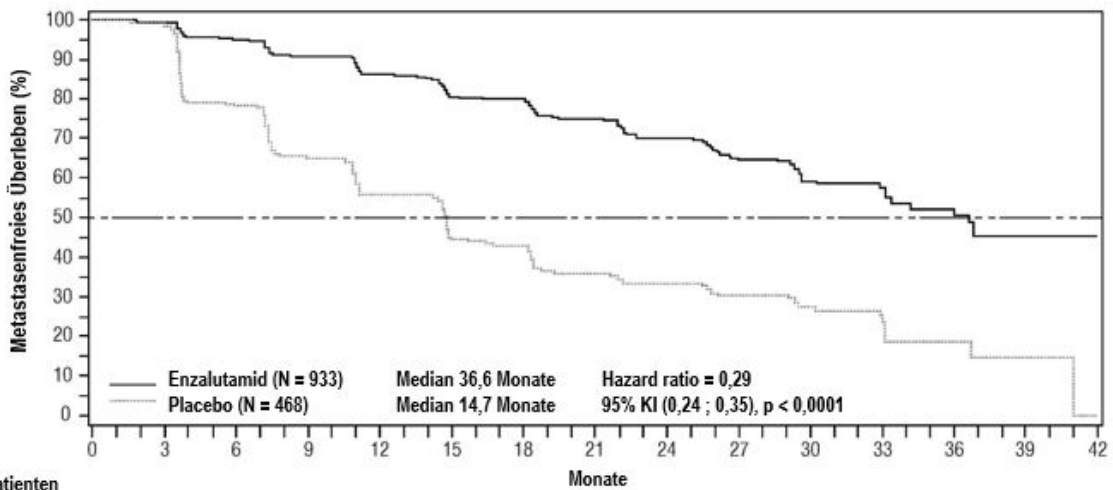
	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primärer Endpunkt		
Metastasenfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	36,6 (33,1; nicht erreicht)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-Wert ³	$p < 0,0001$	
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsergebnisse		
Gesamtüberleben⁴		
Anzahl Ereignisse (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	67,0 (64,0; nicht erreicht)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-Wert ³	$p = 0,0011$	
Zeit bis zur PSA-Progression		
Anzahl Ereignisse (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	37,2 (33,1; nicht erreicht)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-Wert ³	$p < 0,0001$	
Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie		
Anzahl Ereignisse (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	39,6 (37,7; nicht erreicht)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-Wert ³	$p < 0,0001$	

¹ Auf Basis von Kaplan-Meier-Schätzungen.

² Die HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach PSA-Verdopplungszeit und vorangegangener oder aktueller Anwendung eines gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimittels. HR ist relativ zu Placebo mit < 1 zugunsten von Enzalutamid.

³ Der p-Wert basiert auf einem nach PSA Verdopplungszeit (< 6 Monate, ≥ 6 Monate) und vorangegangener oder aktueller Anwendung eines gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimittels (ja, nein) stratifizierten Log-Rank-Tests.

⁴ Basierend auf einer zuvor geplanten Zwischenauswertung mit Datenstichtag 15. Oktober 2019.



Risikopatienten	Monate														
Enzalutamid	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
Placebo	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des metastasenfrees Überlebens in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Bei der abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens nach 466 Todesfällen ergab sich für die Patienten, die zur Behandlung mit Enzalutamid randomisiert worden waren, eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten, die zur Behandlung mit Placebo randomisiert worden waren, mit einer Verringerung des Sterberisikos um 26,6 % [HR = 0,734, (95 %-KI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (siehe Abbildung 3). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 48,6 bzw. 47,2 Monate für die Enzalutamid- bzw. Placebo-Gruppe. Dreiunddreißig Prozent der mit Enzalutamid behandelten Patienten und 65 % der mit Placebo behandelten Patienten erhielten mindestens eine nachfolgende antineoplastische Therapie, welche das Gesamtüberleben verlängern kann.

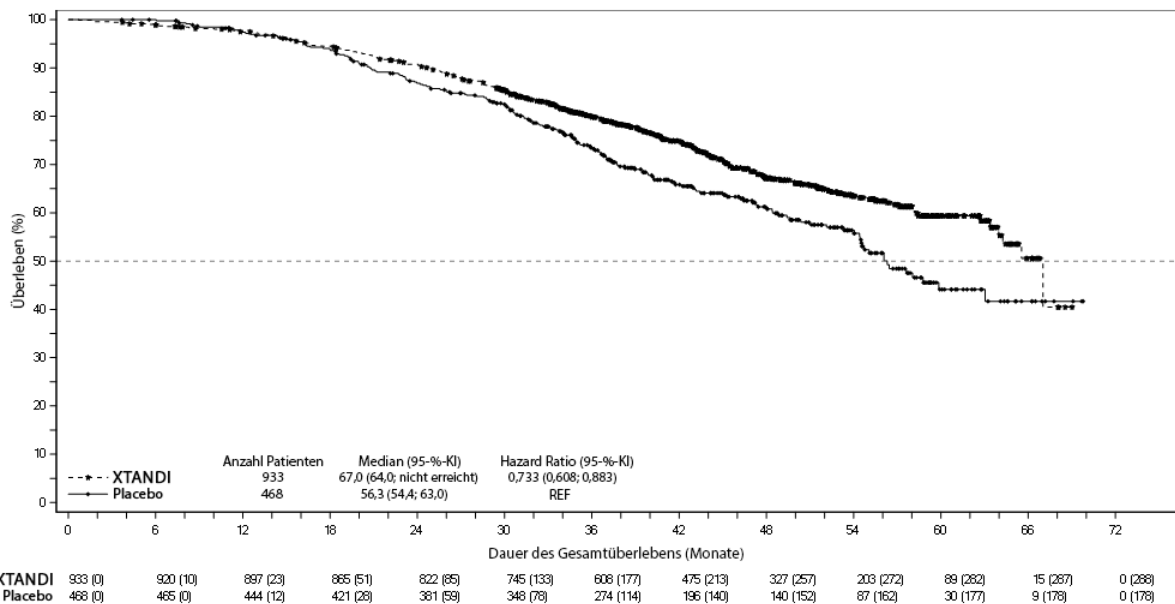


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos einer PSA-Progression um 93 % [HR = 0,07 (95 %-KI: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 37,2 Monate (95 %-KI: 33,1; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 3,9 Monate (95 %-KI: 3,8; 4,0) im Placebo-Arm.

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie [HR = 0,21 (95 %-KI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie betrug 39,6 Monate (95 %-KI: 37,7; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 17,7 Monate (95 %-KI: 16,2; 19,7) im Placebo-Arm (siehe Abbildung 4).

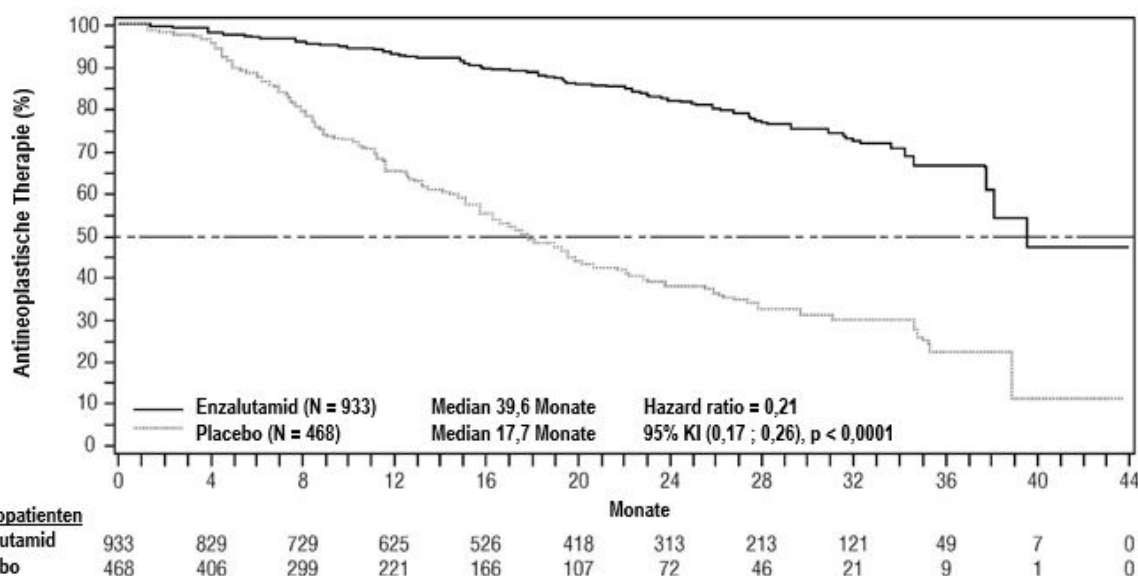
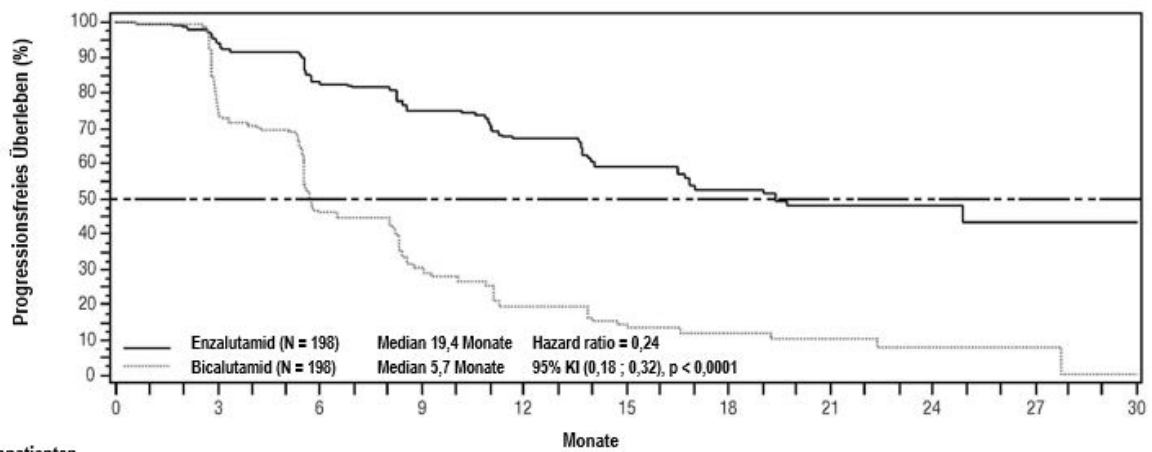


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Studie MDV3100-09 (STRIVE) (Chemotherapie-naive Patienten mit nicht metastasiertem/metastasiertem CRPC)

Die STRIVE-Studie schloss 396 Patienten mit nicht metastasiertem oder metastasiertem CRPC und serologischer oder radiologischer Krankheitsprogression trotz primärer Androgenentzugstherapie ein. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 198) oder Bicalutamid in einer Dosis von 50 mg einmal täglich (N = 198). PFS war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum frühesten objektiven Nachweis von radiologischer Progression, PSA-Progression oder Tod während der Studie. Das mediane PFS betrug 19,4 Monate (95 %-KI: 16,5; nicht erreicht) in der Enzalutamid-Gruppe versus 5,7 Monate (95 %-KI: 5,6; 8,1) in der Bicalutamid-Gruppe [HR = 0,24 (95 %-KI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. In allen präspezifizierten Patienten-Subgruppen wurde hinsichtlich des PFS ein übereinstimmender Vorteil von Enzalutamid gegenüber Bicalutamid beobachtet. In der Subgruppe mit nicht metastasiertem CRPC (N = 139) hatten insgesamt 19 der 70 (27,1 %) mit Enzalutamid behandelten Patienten und 49 der 69 (71,0 %) mit Bicalutamid behandelten Patienten PFS-Ereignisse (insgesamt 68 Ereignisse). Die Hazard Ratio betrug 0,24 (95 %-KI: 0,14; 0,42). Die mediane Zeit bis zu einem PFS-Ereignis wurde in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht und betrug in der Bicalutamid-Gruppe 8,6 Monate (siehe Abbildung 5).



Risikopatienten	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Enzalutamid	198	171	150	131	101	66	43	24	16	5	0
Bicalutamid	198	138	80	51	29	17	9	5	3	1	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in der STRIVE-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Studie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC)

In die TERRAIN-Studie wurden 375 Chemo- und Antiandrogen-Therapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC eingeschlossen, welche randomisiert wurden, um entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 184) oder Bicalutamid in einer Dosis von 50 mg einmal täglich (N = 191) zu erhalten. Das mediane PFS betrug 15,7 Monate bei mit Enzalutamid behandelten Patienten verglichen mit 5,8 Monaten bei mit Bicalutamid behandelten Patienten [HR = 0,44 (95 %-KI: 0,34, 0,57), p < 0,0001]. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als objektiver Nachweis einer radiologischen Progression mittels einer unabhängigen, zentralen Bewertung, skelettbezogene Ereignisse, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst aufgetreten ist. Ein konsistenter Vorteil bezüglich des PFS wurde über alle vordefinierten Patienten-Subgruppen hinweg beobachtet.

Studie MDV3100-03 (PREVAIL) (Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem CRPC)

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 viszeralem Erkrankungen sowie Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I oder II) in der Vorgeschichte und Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle herabsetzen, wurden zugelassen. 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 demografischen 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 0 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 Wirksamkeitsendpunkte 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, des besten Gesamtansprechens des Weichteilgewebes, der Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, des PSA-Ansprechens (≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert), der Zeit bis zur PSA-Progression und der 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 = 0,71, (95 %-KI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Nach 784 Todesfällen wurde eine aktualisierte Auswertung des Überlebens durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung waren mit denen der Zwischenauswertung (Tabelle 4, Abbildung 6) 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.

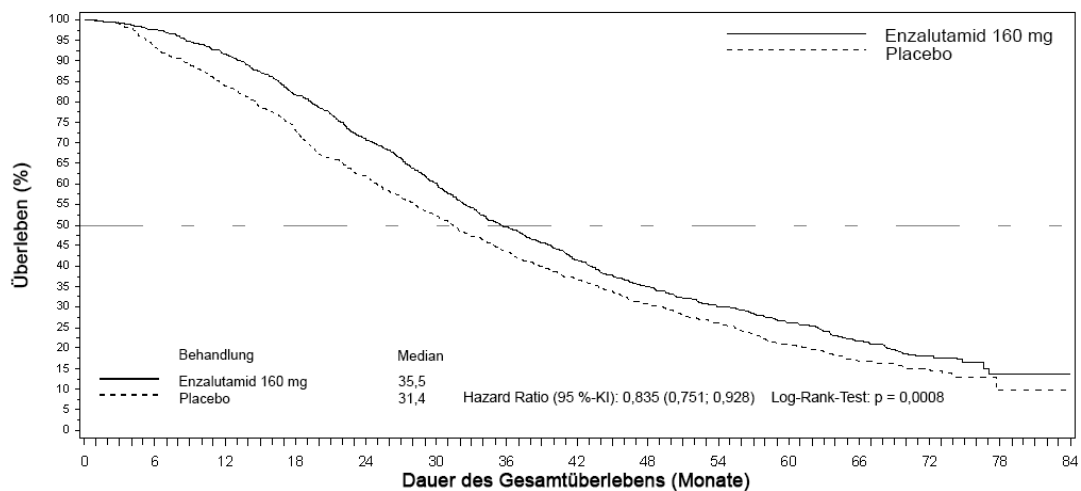
Eine abschließende Analyse der 5-Jahres-Daten aus der Studie PREVAIL zeigte den Erhalt einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo [HR = 0,835 (95 %-KI: 0,75; 0,93); p -Wert = 0,0008], obwohl 28 % der Patienten unter Placebo zu Enzalutamid gewechselt waren. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 26 % für den Enzalutamid-Arm und 21 % für den Placebo-Arm.

Tabelle 4: 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 ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	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 ¹	p = 0,0002	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5-Jahres-Überlebensanalyse		
Anzahl Todesfälle (%)	689 (79)	693 (82)
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-Wert ¹	p = 0,0008	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

¹ p-Wert berechnet mit einem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test

² Hazard Ratio nach einem nicht-stratifizierten Proportional-Hazards-Modell; Hazard Ratio < 1 zugunsten von Enzalutamid



Enzalutamid 160 mg: Risikopatienten	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Risikopatienten	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens, basierend auf der 5-Jahres-Überlebensanalyse in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

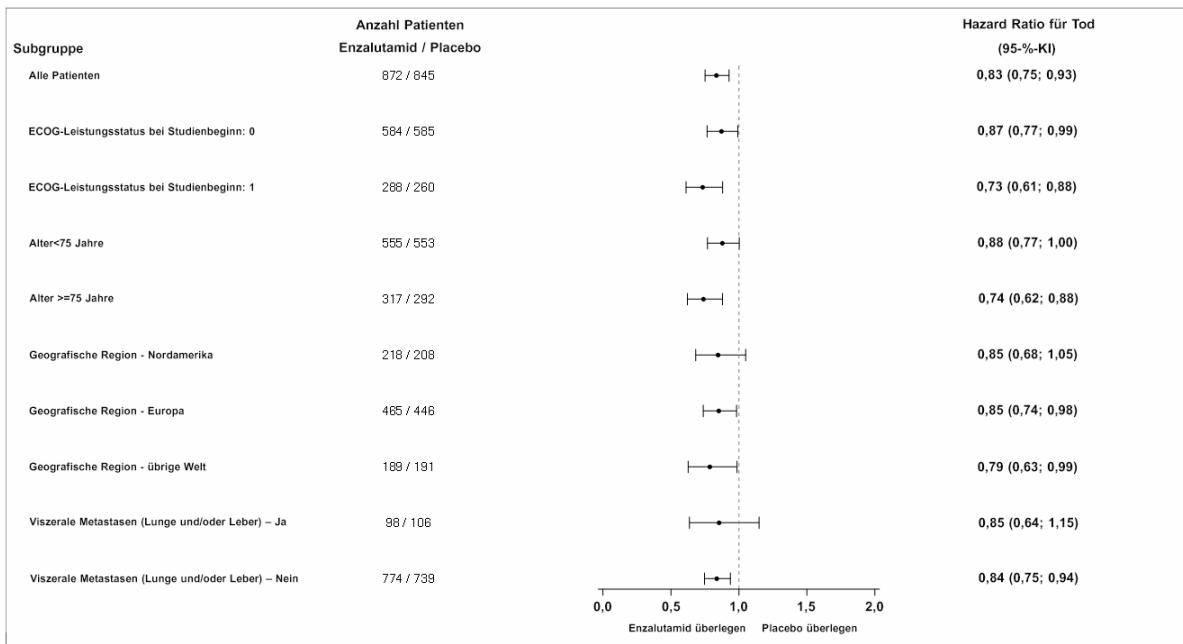
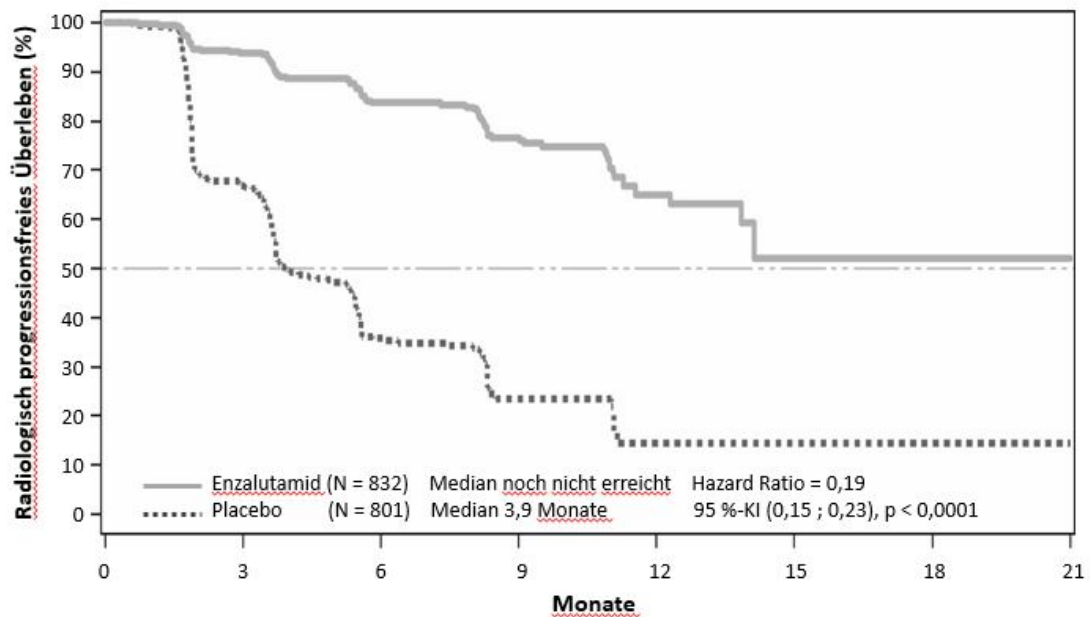


Abbildung 7: 5-Jahres-Auswertung des Gesamtüberlebens nach Subgruppe: Hazard Ratio und 95-%-Konfidenzintervall in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

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 = 0,19 (95 %-KI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Bei 118 mit Enzalutamid behandelten Patienten (14 %) und 321 Patienten (40 %), die Placebo erhielten, trat ein Ereignis auf. Das 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 8). 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 = 0,31 (95 %-KI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Das mediane rPFS betrug 19,7 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 5,4 Monate in der Placebo-Gruppe.



Risikopatienten								
Enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse waren 1.633 Patienten randomisiert.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven des radiologisch progressionsfreien Überlebens in der PREVAIL-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

Zusätzlich zu den co-primären Wirksamkeitseindpunkten 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 = 0,35; (95 %-KI: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

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 28 % [HR = 0,72 (95 %-KI: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. Ein skelettbezogenes Ereignis war 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 ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert) 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 = 0,17, (95 %-KI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Die Behandlung mit Enzalutamid verringerte das Risiko einer Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores um 37,5 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). 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.

Studie CRPC2 (AFFIRM) (Patienten mit metastasiertem CRPC, 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 CRPC 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 (Bereich 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* bei ≥ 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 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 *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium III oder IV (außer bei einer Auswurfraction ≥ 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 5 und Abbildungen 9 und 10).

Tabelle 5: 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 ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

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

² Hazard Ratio nach einem stratifizierten Proportional-Hazards-Modell; Hazard Ratio < 1 zugunsten von Enzalutamid

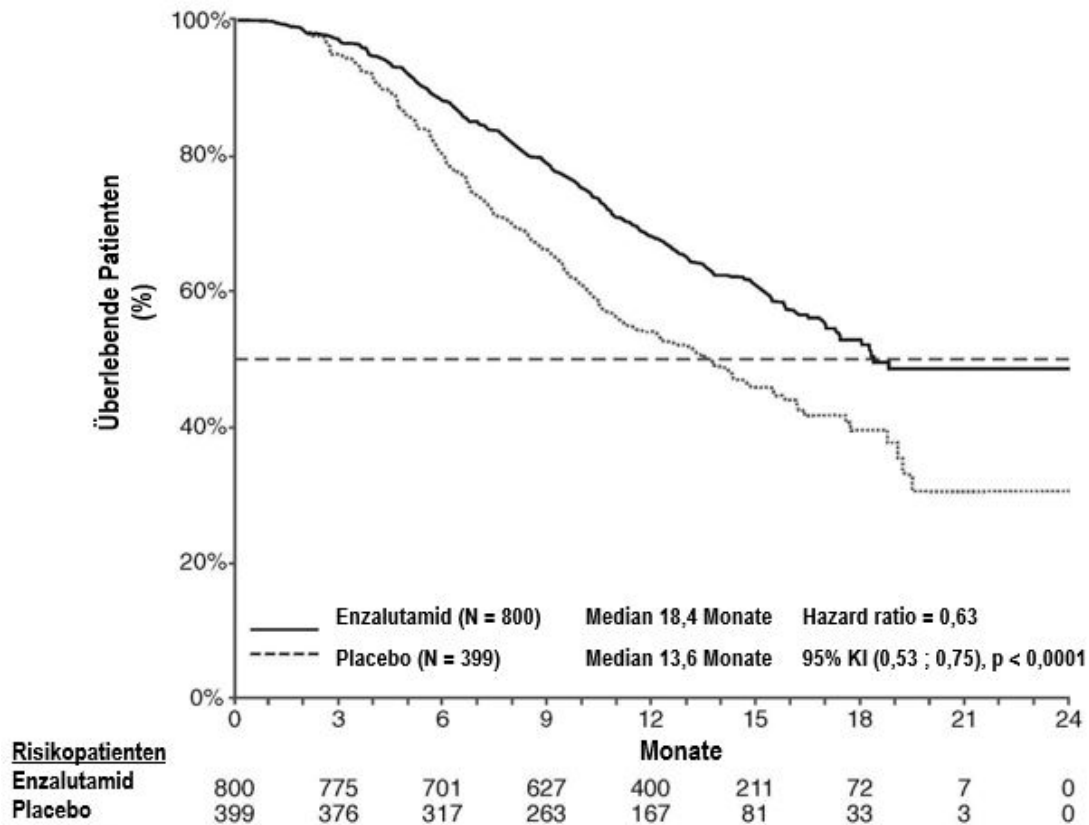
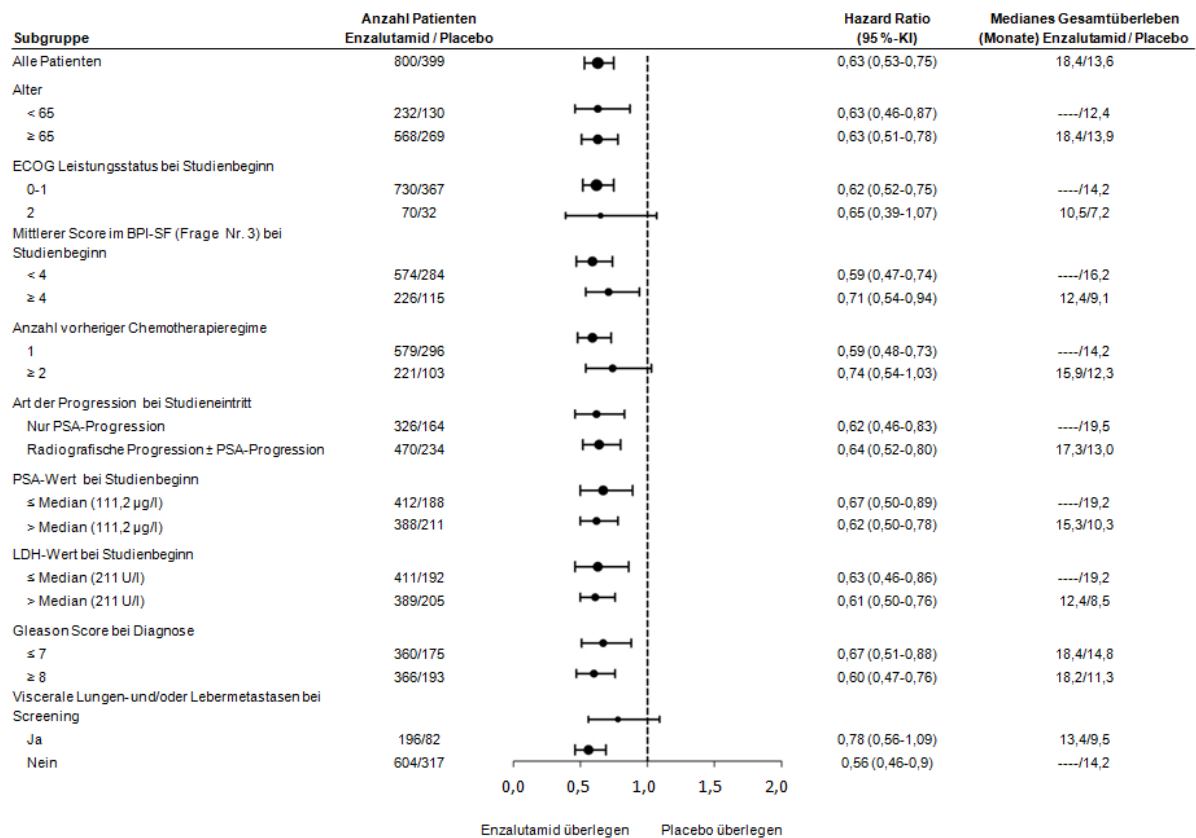


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der AFFIRM-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)



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

Abbildung 10: Gesamtüberleben nach Subgruppe in der AFFIRM-Studie – Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall

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 = 0,40 (95 %-KI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. 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 = 0,25 (95 %-KI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

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 = 0,69 (95 %-KI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. 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.

Studie 9785-CL-0410 (Enzalutamid nach Abirateron bei Patienten mit metastasiertem CRPC)

Die Studie war eine einarmige Studie mit 214 Patienten mit fortschreitendem metastasiertem CRPC, die nach mindestens 24 Wochen Behandlung mit Abirateronacetat plus Prednison, Enzalutamid (160 mg einmal täglich) erhielten. Das mediane rPFS (radiologisch progressionsfreies Überleben, der primäre Endpunkt der Studie) betrug 8,1 Monate (95 %-KI: 6,1; 8,3). Das mediane OS wurde nicht erreicht. Das PSA-Ansprechen (definiert als ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert) betrug 22,4 % (95 %-KI: 17,0; 28,6).

Für die 69 Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane rPFS 7,9 Monate (95 %-KI: 5,5; 10,8). Das PSA-Ansprechen betrug 23,2 % (95 %-KI: 13,9; 34,9).

Für die 145 Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane rPFS 8,1 Monate (95 %-KI: 5,7; 8,3). Das PSA-Ansprechen betrug 22,1 % (95 %-KI: 15,6; 29,7).

Obwohl es bei einigen Patienten ein begrenztes Ansprechen auf die Behandlung mit Enzalutamid nach Abirateron gab, ist der Grund für diesen Befund derzeit unbekannt. Das Studiendesign konnte weder die Patienten identifizieren, die wahrscheinlich profitieren, noch die Reihenfolge, in der Enzalutamid und Abirateron optimal nacheinander eingesetzt werden sollten.

Ältere Patienten

Von den 4.168 Patienten in den kontrollierten klinischen Studien, die Enzalutamid erhielten, waren 3.265 Patienten (78 %) 65 Jahre alt oder älter und 1.469 Patienten (35 %) 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. Die Wasserlöslichkeit von Enzalutamid wurde durch Caprylocaproyl-Macrogolglyceride als Emulgator/Tensid erhöht. In präklinischen Studien war die Resorption 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 Einzeldosis 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 die gleiche Plasmakonzentration aufweist wie Enzalutamid.

Resorption

Die Resorption von Enzalutamid Filmtabletten wurde bei gesunden männlichen Probanden nach oraler Gabe einer 160 mg-Einzeldosis von Xtandi Filmtabletten untersucht. Zur Vorhersage des pharmakokinetischen Profils im *Steady State* wurden pharmakokinetisches Modellierung und Simulation verwendet. Auf Grundlage dieser Vorhersagen sowie anderer unterstützender Daten beträgt die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Enzalutamid (C_{max}) 2 Stunden (Bereich 0,5 bis 6 Stunden) und die pharmakokinetischen Profile von Enzalutamid und seinen Metaboliten im *Steady State* sind bei der Filmtabletten- und Weichkapsel Formulierung von Xtandi vergleichbar. Nach oraler Gabe der Weichkapsel Formulierung (Xtandi 160 mg täglich) an

Patienten mit metastasiertem CRPC beträgt der mittlere C_{max} -Wert für Enzalutamid plus seinen aktiven Metaboliten im *Steady State* 16,6 µg/ml (23 % Variationskoeffizient [CV]) bzw. 12,7 µg/ml (30 % CV).

Basierend auf einer Massenbilanzstudie am Menschen wird die Resorption von Enzalutamid auf mindestens 84,2 % geschätzt. Enzalutamid ist kein Substrat der Effluxtransporter P-gp oder BCRP.

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 ^{14}C -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 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 $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse muss bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) $\geq 30 \text{ ml/min}$ (berechnet nach der *Cockcroft-Gault-Formel*) keine Dosisanpassung vorgenommen werden. Enzalutamid wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) 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 von Enzalutamid 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 % bzw. 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 kontrollierten klinischen Studien ($> 77 \%$) waren Kaukasier. Ausgehend von den pharmakokinetischen Daten aus Studien mit japanischen und chinesischen Patienten mit Prostatakarzinom gibt es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition zwischen den Populationen. Es stehen keine ausreichenden Daten zur Bewertung potenzieller Unterschiede in der Pharmakokinetik von Enzalutamid in anderen ethnischen Gruppen zur Verfügung.

Ältere Patienten

In der populationspharmakokinetischen Analyse mit älteren Personen 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 Fertilität 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 bei Ratten. Bei 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.

Studien an trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten auf Föten übertragen werden. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem ^{14}C -Enzalutamid in einer Dosis von 30 mg/kg (~ 1,9-mal der maximalen humantherapeutischen Dosis) an Ratten an Tag 14 der Trächtigkeit wurde die maximale Radioaktivität im Fötus 4 Stunden nach der Verabreichung erreicht und war niedriger als im mütterlichen Plasma mit einem Gewebe-/Plasma-Verhältnis von 0,27. Die Radioaktivität im Fötus sank 72 Stunden nach der Verabreichung auf das 0,08-Fache der maximalen Konzentration.

Studien an laktierenden Ratten haben gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten in Rattenmilch ausgeschieden werden. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem ^{14}C -Enzalutamid an laktierende Ratten in einer Dosis von 30 mg/kg (~ 1,9-mal der für Menschen angegebenen maximalen Dosis) wurde die maximale Radioaktivität in der Milch 4 Stunden nach der Verabreichung erreicht und war bis zu 3,54-fach höher als im mütterlichen Plasma. Untersuchungsergebnisse haben auch gezeigt, dass Enzalutamid und/oder seine Metaboliten über die Milch auf Säuglingsrattengewebe übertragen und anschließend eliminiert werden.

Enzalutamid wurde in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Genotoxizität als genotoxisch negativ getestet. In einer 6-monatigen Studie an transgenen *rash2*-Mäusen zeigte Enzalutamid kein kanzerogenes Potenzial (Fehlen von neoplastischen Befunden) in Dosen bis zu 20 mg/kg pro Tag ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), die zu einer Plasmaexposition führten, die der klinischen Exposition ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) bei mCRPC-Patienten, die täglich 160 mg erhalten, ähnlich war.

Die tägliche Verabreichung von Enzalutamid für einen Zeitraum von zwei Jahren an Ratten führte zu einer erhöhten Inzidenz neoplastischer Befunde. Dazu gehörten benigne Thymome, Fibroadenome in den Brustdrüsen, benigne Leydig-Zell-Tumore in den Hoden und Urothelpapillome und Harnblasenkarzinome bei männlichen Ratten; benigne Granulosazelltumore in den Ovarien bei weiblichen Ratten und Adenome in der Pars distalis der Hypophyse bei Ratten beiderlei Geschlechts. Eine Relevanz der Thymome, Hypophysenadenome und Fibroadenome der Brust sowie Urothelpapillome und Karzinome der Harnblase für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.

Enzalutamid war *in vitro* nicht phototoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose

Talkum
Macrogol (8000)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

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

40 mg Filmtabletten

Walletkartonage (Wallet), die eine PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackung mit 28 Filmtabletten enthält. Jeder Umkarton enthält 112 Filmtabletten (4 Wallets).

80 mg Filmtabletten

Walletkartonage (Wallet), die eine PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Filmtabletten enthält. Jeder Umkarton enthält 56 Filmtabletten (4 Wallets).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Xtandi darf nicht von Personen außer den Patienten oder ihren Pflegekräften gehandhabt werden. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der bei Mäusen beobachteten embryofetalen Toxizität kann Xtandi einem sich entwickelnden Fetus schaden. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können, sollten zerbrochene oder beschädigte Xtandi-Tabletten nicht ohne Schutz, z. B. durch Handschuhe, handhaben. Siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit. Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut, zerbrochen oder zerkleinert werden.

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(N)

EU/1/13/846/002 (Filmtabletten 40 mg)
EU/1/13/846/003 (Filmtabletten 80 mg)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juni 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Februar 2018

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg Weichkapseln
Enzalutamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 40 mg Enzalutamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E 420).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

112 Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/846/001 112 Weichkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xtandi 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

WALLET OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg Weichkapseln
Enzalutamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 40 mg Enzalutamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E 420).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xtandi 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg Filmtabletten
Enzalutamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

112 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/846/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xtandi 40 mg filmtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 80 mg Filmtabletten
Enzalutamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/846/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xtandi 80 mg filmtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

WALLET OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg Filmtabletten
Enzalutamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xtandi 40 mg filmtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

WALLET OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 80 mg Filmtabletten
Enzalutamid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xtandi 80 mg filmtabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 40 mg

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xtandi 80 mg

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xtandi 40 mg Weichkapseln

Enzalutamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xtandi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xtandi beachten?
3. Wie ist Xtandi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xtandi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xtandi und wofür wird es angewendet?

Xtandi enthält den Wirkstoff Enzalutamid. Xtandi wird zur Behandlung erwachsener Männer mit Prostatakrebs eingesetzt, der:

- nicht mehr auf eine Hormontherapie oder chirurgische Behandlung zur Senkung des Testosteronspiegels anspricht
- oder
- sich in andere Bereiche des Körpers ausgebreitet hat und noch auf eine Hormontherapie oder chirurgische Behandlung zur Senkung des Testosteronspiegels anspricht.

Wie wirkt Xtandi?

Xtandi ist ein Arzneimittel, das wirkt, indem es die Aktivität von Hormonen blockt, die Androgene genannt werden (wie z. B. Testosteron). Durch die Blockade der Androgene hindert Enzalutamid die Prostatakrebszellen daran, zu wachsen und sich zu teilen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xtandi beachten?

Xtandi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Enzalutamid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden können (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Krampfanfälle

Krampfanfälle wurden bei 5 von 1.000 mit Xtandi behandelten Patienten und bei weniger als einem von 1.000 Patienten, die Placebo erhielten, berichtet (siehe „Einnahme von Xtandi zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter unten und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die einen Krampfanfall auslösen können oder die Anfallswahrscheinlichkeit erhöhen (siehe auch diesen Abschnitt unter „Einnahme von Xtandi zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn Sie während der Behandlung einen Krampfanfall haben:

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie die Einnahme von Xtandi beenden müssen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es liegen seltene Berichte über PRES, eine seltene, reversible Erkrankung, die das Gehirn betrifft, bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden. Wenn Sie einen Krampfanfall, sich verschlimmernde Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit oder andere Probleme mit dem Sehen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt. (Siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Risiko für neue Krebsarten (sekundäre Primärtumore)

Es gab Berichte über neue (zweite) Krebsarten, einschließlich Blasen- und Dickdarmkrebs bei Patienten, die mit Xtandi behandelt wurden.

Suchen Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt auf, wenn Sie Anzeichen von Magen-Darm-Blutungen, Blut im Urin oder häufig das dringende Bedürfnis Wasser zu lassen bemerken, wenn Sie Xtandi einnehmen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor der Einnahme von Xtandi,

- wenn Sie blutgerinnungshemmende Arzneimittel einnehmen (z. B. Warfarin, Acenocumarol, Clopidogrel)
- wenn Sie eine Chemotherapie erhalten, z. B. mit Docetaxel
- wenn Sie Leberprobleme haben
- wenn Sie Nierenprobleme haben

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Situationen auf Sie zutrifft:

Eine Herz- oder Gefäßerkrankung, einschließlich Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), oder eine Behandlung mit einem Arzneimittel für diese Erkrankungen. Das Risiko für Herzrhythmusstörungen kann unter der Anwendung von Xtandi erhöht sein.

Wenn Sie allergisch gegen Enzalutamid sind, kann dies zu Hautausschlag oder Anschwellen von Gesicht, Zunge, Lippen oder Rachen führen. Wenn Sie allergisch gegen Enzalutamid oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind, dürfen Sie Xtandi nicht einnehmen.

Im Zusammenhang mit einer Xtandi Behandlung wurde über schweren Hautausschlag oder Hautabschälung, Blasenbildung und/oder wund Stellen im Mund berichtet. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken.

Wenn eine der oben genannten Situationen auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht für Kinder und Jugendliche bestimmt.

Einnahme von Xtandi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist erforderlich, dass

Sie die Namen der Arzneimittel, die Sie einnehmen, kennen. Führen Sie eine Liste Ihrer Arzneimittel mit sich und zeigen Sie sie Ihrem Arzt, wenn Ihnen ein neues Arzneimittel verschrieben wird. Sie sollten weder mit der Einnahme eines Arzneimittels beginnen noch die Einnahme eines Arzneimittels beenden, bevor Sie mit dem Arzt gesprochen haben, der Ihnen Xtandi verschreibt.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der nachfolgenden Arzneimittel einnehmen. Wenn Sie diese zur gleichen Zeit wie Xtandi einnehmen, könnten diese Arzneimittel das Krampfanfallrisiko erhöhen:

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen (z. B. Aminophyllin, Theophyllin).
- Arzneimittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen wie Depression und Schizophrenie (z. B. Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Bupropion, Lithium, Chlorpromazin, Mesoridazin, Thioridazin, Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Mirtazapin).
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen (z. B. Pethidin).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der nachfolgenden Arzneimittel einnehmen. Diese könnten die Wirkung von Xtandi beeinflussen bzw. Xtandi könnte die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflussen.

Dazu zählen bestimmte Arzneimittel, die angewendet werden

- zur Behandlung eines zu hohen Cholesterinwerts (z. B. Gemfibrozil, Atorvastatin, Simvastatin)
- zur Behandlung von Schmerzzuständen (z. B. Fentanyl, Tramadol)
- zur Behandlung von Krebs (z. B. Cabazitaxel)
- zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- zur Behandlung von psychischen Erkrankungen, wie z. B. Angststörungen oder Schizophrenie (z. B. Diazepam, Midazolam, Haloperidol)
- zur Behandlung von Schlafstörungen (z. B. Zolpidem)
- zur Behandlung von Herzerkrankungen oder zur Blutdrucksenkung (z. B. Bisoprolol, Digoxin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Propranolol, Verapamil)
- zur Behandlung von Entzündungskrankheiten (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- zur Behandlung der HIV-Infektion (z. B. Indinavir, Ritonavir)
- zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen (z. B. Levothyroxin)
- zur Behandlung von Gicht (z. B. Colchicin)
- zur Behandlung von Magenbeschwerden (z. B. Omeprazol)
- zur Vorbeugung von Gefäßerkrankungen und Schlaganfällen (z. B. Dabigatranetexilat)
- zur Vorbeugung einer Organabstoßung (z. B. Tacrolimus)

Xtandi kann die Wirkung anderer Arzneimittel, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet werden (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron und Sotalol), beeinträchtigen oder bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln (z. B. Methadon, angewendet zur Schmerzlinderung und als Teil des Entzugs bei Rauschgiftsucht), Moxifloxacin (ein Antibiotikum), Antipsychotika, die bei ernsthaften psychischen Erkrankungen angewendet werden) das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel einnehmen, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Eine Änderung der Dosis von Xtandi oder einem der anderen Arzneimittel könnte notwendig sein.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- **Xtandi ist nicht für Frauen bestimmt.** Dieses Arzneimittel kann Schäden beim ungeborenen Kind hervorrufen oder einen Abort verursachen, wenn es von schwangeren Frauen eingenommen wird. Es darf nicht von Frauen, die schwanger sind, schwanger werden können oder von stillenden Müttern eingenommen werden.
- Dieses Arzneimittel könnte die männliche Fruchtbarkeit beeinflussen.

- Benutzen Sie während und für 3 Monate nach der Behandlung mit Xtandi ein Kondom und eine weitere Verhütungsmethode, wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer Frau haben, die schwanger werden könnte. Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau haben, benutzen Sie ein Kondom, um das ungeborene Kind zu schützen.
- Hinsichtlich der Handhabung von Xtandi durch weibliche Pflegekräfte siehe Abschnitt 3 „Wie ist Xtandi einzunehmen?“

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xtandi könnte einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei Patienten, die Xtandi einnehmen, wurde über Krampfanfälle berichtet. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie ein erhöhtes Risiko für einen Krampfanfall haben.

Xtandi enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 57,8 mg Sorbitol (eine Zuckerart) pro Weichkapsel. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben.

3. Wie ist Xtandi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis beträgt 160 mg (vier Weichkapseln) und wird einmal täglich zur gleichen Zeit eingenommen.

Einnahme von Xtandi

- Nehmen Sie die Weichkapseln im Ganzen mit Wasser ein.
- Sie dürfen die Weichkapseln nicht kauen, auflösen oder öffnen, bevor Sie sie schlucken.
- Xtandi kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Xtandi darf nicht von Personen außer den Patienten oder ihren Pflegekräften gehandhabt werden. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können, sollten beschädigte oder geöffnete Xtandi-Kapseln nicht ohne Schutz wie beispielsweise Handschuhe handhaben.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise auch andere Arzneimittel, während Sie Xtandi einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xtandi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Weichkapseln eingenommen haben als verschrieben, beenden Sie die Einnahme von Xtandi und wenden Sie sich an Ihren Arzt. Sie könnten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle oder Nebenwirkungen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xtandi vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme von Xtandi zur gewohnten Zeit vergessen haben, nehmen Sie Ihre gewohnte Dosis ein, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn Sie einen ganzen Tag lang die Einnahme von Xtandi vergessen haben, nehmen Sie Ihre gewohnte Dosis am nächsten Tag ein.
- Wenn Sie die Einnahme von Xtandi länger als einen Tag vergessen haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- **Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein**, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xtandi abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nur ab, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Krampfanfälle

Bei 5 von 1.000 mit Xtandi behandelten Patienten und bei weniger als einem von 1.000 Patienten, die Placebo erhielten, wurde von Krampfanfällen berichtet.

Krampfanfälle treten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf, wenn Sie mehr als die empfohlene Dosis einnehmen, bestimmte andere Arzneimittel einnehmen oder ein erhöhtes Risiko für einen Krampfanfall haben.

Wenn Sie einen Krampfanfall haben, sollten Sie schnellstmöglich Ihren Arzt aufsuchen. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie die Einnahme von Xtandi beenden müssen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es liegen seltene Berichte (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) über PRES, eine seltene, reversible Erkrankung, die das Gehirn betrifft, bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden. Wenn Sie einen Krampfanfall, sich verschlimmernde Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit oder andere Probleme mit dem Sehen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Müdigkeit, Stürze, Knochenbrüche, Hitzewallungen, Bluthochdruck

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Kopfschmerzen, Angstgefühle, trockene Haut, Juckreiz, Schwierigkeiten, sich zu erinnern, Verstopfung der Arterien im Herz (ischämische Herzerkrankung), Brustvergrößerung bei Männern (Gynäkomastie), Symptome des Restless-Legs-Syndroms (einem unkontrollierten Drang, einen Teil des Körpers zu bewegen, für gewöhnlich das Bein), verminderte Konzentration, Vergesslichkeit, Veränderungen des Geschmackssinns

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Halluzinationen, Schwierigkeiten, klar zu denken, niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Muskelschmerz, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen, Veränderungen im EKG (QT-Verlängerung), Magenverstimmung einschließlich Übelkeit, Hautausschlag, Erbrechen, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Hals, Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (welche das Risiko für Blutungen oder blaue Flecken erhöht), Durchfall

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xtandi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Wallekartonage (Wallet) und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nehmen Sie keine Weichkapsel ein, die undicht oder beschädigt ist bzw. die Anzeichen einer Beschädigung zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xtandi enthält

- Der Wirkstoff ist Enzalutamid. Jede Weichkapsel enthält 40 mg Enzalutamid.
- Die sonstigen Bestandteile der Weichkapsel sind Macrogolglycerolcaprylocaprat 400, Butylhydroxyanisol (E 320) und Butylhydroxytoluol (E 321).
- Die Bestandteile der Weichkapselhülle sind Gelatine, Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Sorbitol, Sorbitan) (siehe Abschnitt 2), Glycerol, Titandioxid (E 171) und gereinigtes Wasser.
- Die Bestandteile der Tinte sind Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Poly(phthalsäure-co-vinylacetat).

Wie Xtandi aussieht und Inhalt der Packung

- Xtandi-Weichkapseln sind weiße bis cremefarbene, längliche Weichkapseln (ca. 20 mm x 9 mm) mit der Beschriftung „ENZ“ auf einer Seite.
- Jeder Umkarton enthält 112 Weichkapseln in 4 Wallekartonagen mit je 28 Weichkapseln.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: +49 (0)89 454401

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0)203 379 8700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xtandi 40 mg Filmtabletten **Xtandi 80 mg Filmtabletten** Enzalutamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xtandi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xtandi beachten?
3. Wie ist Xtandi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xtandi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xtandi und wofür wird es angewendet?

Xtandi enthält den Wirkstoff Enzalutamid. Xtandi wird zur Behandlung erwachsener Männer mit Prostatakrebs eingesetzt, der:

- nicht mehr auf eine Hormontherapie oder chirurgische Behandlung zur Senkung des Testosteronspiegels anspricht
- oder
- sich in andere Bereiche des Körpers ausgebreitet hat und noch auf eine Hormontherapie oder chirurgische Behandlung zur Senkung des Testosteronspiegels anspricht.

Wie wirkt Xtandi?

Xtandi ist ein Arzneimittel, das wirkt, indem es die Aktivität von Hormonen blockt, die Androgene genannt werden (wie z. B. Testosteron). Durch die Blockade der Androgene hindert Enzalutamid die Prostatakrebszellen daran, zu wachsen und sich zu teilen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xtandi beachten?

Xtandi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Enzalutamid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden können (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Krampfanfälle

Krampfanfälle wurden bei 5 von 1.000 mit Xtandi behandelten Patienten und bei weniger als einem von 1.000 Patienten, die Placebo erhielten, berichtet (siehe „Einnahme von Xtandi zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter unten und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die einen Krampfanfall auslösen können oder die Anfallswahrscheinlichkeit erhöhen (siehe auch diesen Abschnitt unter „Einnahme von Xtandi zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn Sie während der Behandlung einen Krampfanfall haben:
Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie die Einnahme von Xtandi beenden müssen.

Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es liegen seltene Berichte über PRES, eine seltene, reversible Erkrankung, die das Gehirn betrifft, bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden. Wenn Sie einen Krampfanfall, sich verschlimmernde Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit oder andere Probleme mit dem Sehen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt. (Siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Risiko für neue Krebsarten (sekundäre Primärtumore)

Es gab Berichte über neue (zweite) Krebsarten, einschließlich Blasen- und Dickdarmkrebs bei Patienten, die mit Xtandi behandelt wurden.

Suchen Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt auf, wenn Sie Anzeichen von Magen-Darm-Blutungen, Blut im Urin oder häufig das dringende Bedürfnis Wasser zu lassen bemerken, wenn Sie Xtandi einnehmen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor der Einnahme von Xtandi,

- wenn Sie blutgerinnungshemmende Arzneimittel einnehmen (z. B. Warfarin, Acenocumarol, Clopidogrel)
- wenn Sie eine Chemotherapie erhalten, z. B. mit Docetaxel
- wenn Sie Leberprobleme haben
- wenn Sie Nierenprobleme haben

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Situationen auf Sie zutrifft:

Eine Herz- oder Gefäßerkrankung, einschließlich Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), oder eine Behandlung mit einem Arzneimittel für diese Erkrankungen. Das Risiko für Herzrhythmusstörungen kann unter der Anwendung von Xtandi erhöht sein.

Wenn Sie allergisch gegen Enzalutamid sind, kann dies zu Hautausschlag oder Anschwellen von Gesicht, Zunge, Lippen oder Rachen führen. Wenn Sie allergisch gegen Enzalutamid oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind, dürfen Sie Xtandi nicht einnehmen.

Im Zusammenhang mit einer Xtandi Behandlung wurde über schweren Hautausschlag oder Hautabschälung, Blasenbildung und/oder wund Stellen im Mund berichtet. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken.

Wenn eine der oben genannten Situationen auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht für Kinder und Jugendliche bestimmt.

Einnahme von Xtandi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist erforderlich, dass Sie die Namen der Arzneimittel, die Sie einnehmen, kennen. Führen Sie eine Liste Ihrer Arzneimittel mit sich und zeigen Sie sie Ihrem Arzt, wenn Ihnen ein neues Arzneimittel verschrieben wird. Sie sollten weder mit der Einnahme eines Arzneimittels beginnen noch die Einnahme eines Arzneimittels beenden, bevor Sie mit dem Arzt gesprochen haben, der Ihnen Xtandi verschreibt.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der nachfolgenden Arzneimittel einnehmen. Wenn Sie diese zur gleichen Zeit wie Xtandi einnehmen, könnten diese Arzneimittel das Krampfanfallrisiko erhöhen:

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen (z. B. Aminophyllin, Theophyllin).
- Arzneimittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen wie Depression und Schizophrenie (z. B. Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Bupropion, Lithium, Chlorpromazin, Mesoridazin, Thioridazin, Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Mirtazapin).
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen (z. B. Pethidin).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der nachfolgenden Arzneimittel einnehmen. Diese könnten die Wirkung von Xtandi beeinflussen bzw. Xtandi könnte die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflussen.

Dazu zählen bestimmte Arzneimittel, die angewendet werden

- zur Behandlung eines zu hohen Cholesterinwerts (z. B. Gemfibrozil, Atorvastatin, Simvastatin)
- zur Behandlung von Schmerzzuständen (z. B. Fentanyl, Tramadol)
- zur Behandlung von Krebs (z. B. Cabazitaxel)
- zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- zur Behandlung von psychischen Erkrankungen, wie z. B. Angststörungen oder Schizophrenie (z. B. Diazepam, Midazolam, Haloperidol)
- zur Behandlung von Schlafstörungen (z. B. Zolpidem)
- zur Behandlung von Herzerkrankungen oder zur Blutdrucksenkung (z. B. Bisoprolol, Digoxin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Propranolol, Verapamil)
- zur Behandlung von Entzündungskrankheiten (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- zur Behandlung der HIV-Infektion (z. B. Indinavir, Ritonavir)
- zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen (z. B. Levothyroxin)
- zur Behandlung von Gicht (z. B. Colchicin)
- zur Behandlung von Magenbeschwerden (z. B. Omeprazol)
- zur Vorbeugung von Gefäßerkrankungen und Schlaganfällen (z. B. Dabigatranetexilat)
- zur Vorbeugung einer Organabstoßung (z. B. Tacrolimus)

Xtandi kann die Wirkung anderer Arzneimittel, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet werden (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron und Sotalol), beeinträchtigen oder bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln (z. B. Methadon, angewendet zur Schmerzlinderung und als Teil des Entzugs bei Rauschgiftsucht), Moxifloxacin (ein Antibiotikum), Antipsychotika, die bei ernsthaften psychischen Erkrankungen angewendet werden) das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel einnehmen, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Eine Änderung der Dosis von Xtandi oder einem der anderen Arzneimittel könnte notwendig sein.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- **Xtandi ist nicht für Frauen bestimmt.** Dieses Arzneimittel kann Schäden beim ungeborenen Kind hervorrufen oder einen Abort verursachen, wenn es von schwangeren Frauen eingenommen wird. Es darf nicht von Frauen, die schwanger sind, schwanger werden können oder von stillenden Müttern eingenommen werden.
- Dieses Arzneimittel könnte die männliche Fruchtbarkeit beeinflussen.
- Benutzen Sie während und für 3 Monate nach der Behandlung mit Xtandi ein Kondom und eine weitere Verhütungsmethode, wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer Frau haben, die schwanger werden könnte. Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau haben, benutzen Sie ein Kondom, um das ungeborene Kind zu schützen.

- Hinsichtlich der Handhabung von Xtandi durch weibliche Pflegekräfte siehe Abschnitt 3 „Wie ist Xtandi einzunehmen?“

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xtandi könnte einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei Patienten, die Xtandi einnehmen, wurde über Krampfanfälle berichtet. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie ein erhöhtes Risiko für einen Krampfanfall haben.

3. Wie ist Xtandi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis beträgt 160 mg (vier 40 mg Filmdoublets oder zwei 80 mg Filmdoublets) und wird einmal täglich zur gleichen Zeit eingenommen.

Einnahme von Xtandi

- Nehmen Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser ein.
- Sie dürfen die Tabletten nicht zerbrechen, zerkleinern oder kauen, bevor Sie sie schlucken.
- Xtandi kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Xtandi darf nicht von Personen außer den Patienten oder ihren Pflegekräften gehandhabt werden. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können, sollten zerbrochene oder beschädigte Xtandi-Tabletten nicht ohne Schutz wie beispielsweise Handschuhe handhaben.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise auch andere Arzneimittel, während Sie Xtandi einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xtandi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als verschrieben, beenden Sie die Einnahme von Xtandi und wenden Sie sich an Ihren Arzt. Sie könnten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle oder Nebenwirkungen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xtandi vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme von Xtandi zur gewohnten Zeit vergessen haben, nehmen Sie Ihre gewohnte Dosis ein, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn Sie einen ganzen Tag lang die Einnahme von Xtandi vergessen haben, nehmen Sie Ihre gewohnte Dosis am nächsten Tag ein.
- Wenn Sie die Einnahme von Xtandi länger als einen Tag vergessen haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- **Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein**, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xtandi abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nur ab, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Krampfanfälle

Bei 5 von 1.000 mit Xtandi behandelten Patienten und bei weniger als einem von 1.000 Patienten, die Placebo erhielten, wurde von Krampfanfällen berichtet.

Krampfanfälle treten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf, wenn Sie mehr als die empfohlene Dosis einnehmen, bestimmte andere Arzneimittel einnehmen oder ein erhöhtes Risiko für einen Krampfanfall haben.

Wenn Sie einen Krampfanfall haben, sollten Sie schnellstmöglich Ihren Arzt aufsuchen. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie die Einnahme von Xtandi beenden müssen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es liegen seltene Berichte (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) über PRES, eine seltene, reversible Erkrankung, die das Gehirn betrifft, bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden. Wenn Sie einen Krampfanfall, sich verschlimmernde Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit oder andere Probleme mit dem Sehen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Müdigkeit, Stürze, Knochenbrüche, Hitzewallungen, Bluthochdruck

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Kopfschmerzen, Angstgefühle, trockene Haut, Juckreiz, Schwierigkeiten, sich zu erinnern, Verstopfung der Arterien im Herz (ischämische Herzerkrankung), Brustvergrößerung bei Männern (Gynäkomastie), Symptome des Restless-Legs-Syndroms (einem unkontrollierten Drang, einen Teil des Körpers zu bewegen, für gewöhnlich das Bein), verminderte Konzentration, Vergesslichkeit, Veränderungen des Geschmackssinns

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Halluzinationen, Schwierigkeiten, klar zu denken, niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Muskelschmerz, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen, Veränderungen im EKG (QT-Verlängerung), Magenverstimmung einschließlich Übelkeit, Hautausschlag, Erbrechen, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Hals, Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (welche das Risiko für Blutungen oder blaue Flecken erhöht), Durchfall

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xtandi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Walletkartonage (Wallet) und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xtandi enthält

Der Wirkstoff ist Enzalutamid.

Jede Xtandi 40 mg Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid.

Jede Xtandi 80 mg Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid.

Die sonstigen Bestandteile der Filmtabletten sind:

- Tablettenkern: Hypromelloseacetatsuccinat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat.
- Tablettenüberzug: Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wie Xtandi aussieht und Inhalt der Packung

Xtandi 40 mg Filmtabletten sind gelbe runde Filmtabletten mit der Prägung E 40.

Jeder Umkarton enthält 112 Tabletten in 4 Wallekartonagen mit je 28 Tabletten.

Xtandi 80 mg Filmtabletten sind gelbe ovale Filmtabletten mit der Prägung E 80.

Jeder Umkarton enthält 56 Tabletten in 4 Wallekartonagen mit je 14 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB

Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 236 080300

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: +49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0)203 379 8700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

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

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Enzalutamid zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Dysgeusie aus klinischen Studien, Fällen nach dem Inverkehrbringen und im Hinblick auf den Klasseneffekt hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Enzalutamid und Dysgeusie zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Enzalutamid enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Enzalutamid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Enzalutamid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.