

EAU-LEITLINIENEMPFEHLUNG
XTANDI als Erstlinienoption für
das asympt. / mild sympt. mCRPC
und für das Hochrisiko nmCRPC!*

Diagnose CRPC + Progress unter ADT
Mit Metastasen? Ohne Metastasen?
Bewusst mit XTANDI starten!*

Hochrisiko
nmCRPC*

asymptomatisches/
mild symptomatisches mCRPC*

XTANDI – Effektive Tumorkontrolle für mehr lebenswerte Zeit²⁻⁵

* XTANDI ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit

- ▶ nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).
- ▶ metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.
- ▶ metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.



Referenzen:

1 Mottet N et al., EAU-Leitlinie 2019, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>. | 2 XTANDI Fachinformation, Stand: Oktober 2018. | 3 Beer TM et al., Eur Urol 2017;71:151-154. | 4 Beer TM et al., N Engl J Med 2014;371(5):424-33. | 5 Hussain M et al. New Engl J Med 2018; 378:2465-74; untersucht wurde jeweils Enzalutamid plus ADT vs. Placebo plus ADT.

XTANDI™ 40 mg Filmtabletten; XTANDI™ 80 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Enzalutamid. **Zusammensetzung:** XTANDI 40/80 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält: **Wirkstoff:** 40/80 mg Enzalutamid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettüberzug: Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Tiandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ in der Fachinformation), 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 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ in der Fachinformation), sowie Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitte 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ in der Fachinformation). **Nebenwirkungen:** Zusammenfassung des Sicherheitsprofils: Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzeempfindlichkeit, Frakturen und Hypertonie. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen Stürze, kognitive Störungen und Neutropenie ein. Ein Krampfanfall trat bei 0,4 % 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Zusammenfassung der Nebenwirkungen (tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen; siehe Tabelle 1 in der Fachinformation):** 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 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. **Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind (Organklasse nach dem MedDRA System/Häufigkeit):** **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie; nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Thrombozytopenie. **Erkrankungen des Immunsystems:** Nichts bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Gesichtsschwellung, Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem. **Psychiatrische Erkrankungen:** Häufig: Angst; gelegentlich: visuelle Halluzinationen. **Erkrankungen des Nervensystems:** Häufig: Kopfschmerzen, Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Restless-Legs-Syndrom; gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall (Beurteilt mit Hilfe der narrow SMOs 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); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom. **Herzerkrankungen:** Häufig: ischämische Herzerkrankung (Beurteilt mit Hilfe der narrow SMOs 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, koronäre Herzkrankheit, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, Myokardischämie und Koronarthrombose); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): QT-Verlängerung (siehe Abschnitte „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). **Gefäßerkrankungen:** Sehr häufig: Hitzeempfindlichkeit, Hypertonie. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; Häufig: trockene Haut, Juckreiz; nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Hautausschlag, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Sehr häufig: Frakturen (beinhalten alle bevorzugten Bezeichnungen mit dem Wort „Fraktur“ der Knochen); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen. **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen:** Häufig: Gynäkomastie. **Allgemeine Erkrankungen:** Sehr häufig: Asthenie, Fatigue, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; Häufig: Stürze. **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Krampfanfall:** In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 13 von 3.179 Patienten (0,4 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen ein Patient (0,1 %), der Placebo erhielt und ein Patient (0,3 %), der Bicalutamid erhielt einen Krampfanfall erlitt. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosis-skalenstudie 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 (dabei 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 zeigen, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit in den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können. **Ischämische Herzerkrankung:** In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien trat bei 2,5 % der Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, eine ischämische Herzerkrankung auf im Vergleich zu 1,3 % der Patienten, die Placebo plus Androgenentzugstherapie erhielten. **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 für Arzneimittel und Biomedizinische Erzeugnisse zu melden. **Risiko von Krampfanfällen:** Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln, von Fall zu Fall getroffen werden. **Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom:** Es liegen seltene Berichte über posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). 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 assoziierte Hypertonie, auftreten kann. Die Diagnose eines PRES bedarf der Bestätigung durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT). Es wird empfohlen, Xtandi bei Patienten, die PRES entwickeln, abzusetzen. **Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln:** Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen (siehe Beispiele in Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). 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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation), 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 Plasmaspiegelkonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind. Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulantien sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulantium 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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). **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 in 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 maximalen Rückgang der Enzyminduktion (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation) 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 nach NYHA (New York Heart Association)-Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfkraft [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. **Androgenentzugstherapie 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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiko-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 klinischen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenösem Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation); 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 „Nebenwirkungen“). **Warnhinweise:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande; Deutsche Vertretung des Pharmazeutischen Unternehmers: Astellas Pharma GmbH, Ridlerstraße 57, 80339 München. **Stand:** Oktober 2018_V2-Dezember 2018.