

# Premium Selection

StudienProfil

## **Studienergebnisse zu Enzalutamid (XTANDI™) beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC)**

### **PREVAIL-Studie:**

Einfluss von Enzalutamid auf gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen und Skelettkomplikationen bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen, Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom in der randomisierten Phase-III-Studie PREVAIL

Loriot Y et al., Lancet Oncology 2015;16:509-21

Reprint  
Publications



## PREVAIL-Studie:

# Einfluss von Enzalutamid auf gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen und Skelettkomplikationen bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen, Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom in der randomisierten Phase-III-Studie PREVAIL

Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B

## Einleitung

In der multinationalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie PREVAIL wurden 1717 Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen zu Studienbeginn keine oder nur geringe Krankheitssymptome vorlagen, mit Enzalutamid oder Placebo behandelt. Es zeigte sich, dass Enzalutamid sowohl das progressionsfreie (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) der Patienten signifikant verlängerte.<sup>1</sup> Aus Patientensicht sehr wichtig für den Erfolg einer Behandlung ist allerdings auch, dass die Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung nicht beeinträchtigt und das Auftreten von Skelettkomplikationen und Schmerzen möglichst lange hinausgezögert wird.<sup>2</sup> Diese Fragestellung wurde daher in der PREVAIL-Studie ebenfalls gezielt untersucht.

## Patienten und Methoden

- Die 1717 Patienten wurden im Zahlenverhältnis 1:1 randomisiert entweder mit Enzalutamid 160 mg/Tag oder Placebo behandelt. Die Studientherapie wurde solange fortgesetzt, bis eine nicht tolerierbare Nebenwirkung, eine radiologisch gesicherte Tumorprogression oder ein skelettbezogenes Ereignis auftrat, das die Einleitung einer Chemotherapie erforderlich machte.
- Neben den Endpunkten PFS und OS wurden prospektiv anhand der folgenden Patientenfragebögen Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) und zu Schmerzen erhoben:
  - FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate)
  - EQ-5D (EuroQoL – 5 Dimensions [Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden, Angst/Depression])
  - BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form)
- Die Patienten wurden aufgefordert, die Fragebögen vor Behandlungsbeginn (Ausgangswert) und in regelmäßigen Abständen während der

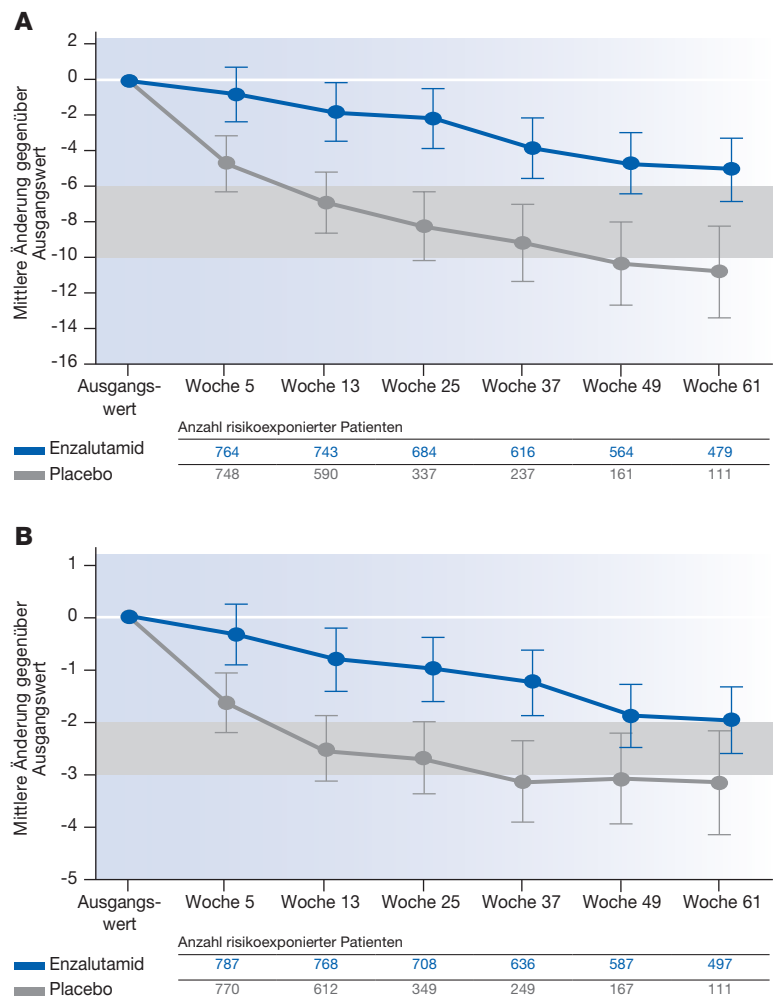
<sup>1</sup> Beer TM et al., Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33

<sup>2</sup> Scher HI et al., Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148–59

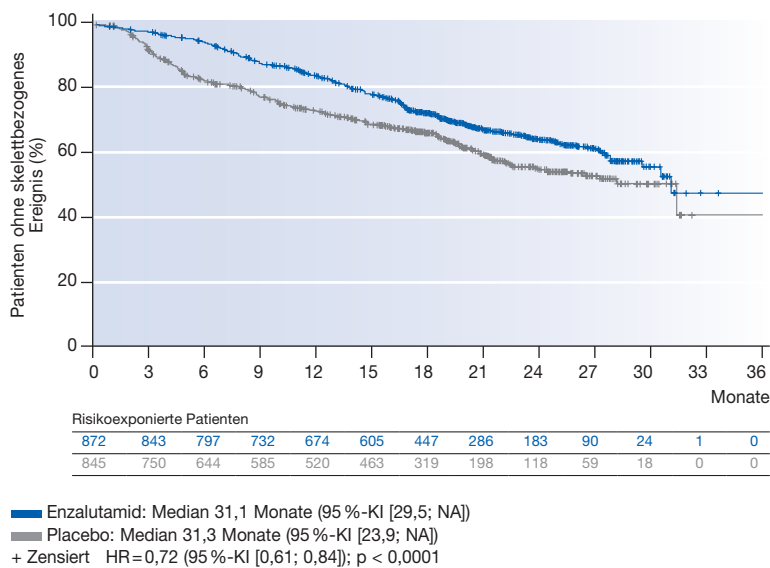
- Studie auszufüllen. Was als „relevante“ Änderung (Besserung bzw. Verschlechterung) der mit den Fragebögen erhobenen Scorewerte zu bewerten war, wurde im Vorhinein anhand evidenzbasierter Kriterien festgelegt.
- Ein weiterer Endpunkt der Analyse war das Auftreten von „skelettbezogenen Ereignissen“; als solche wurden definiert:
  - Notwendigkeit strahlentherapeutischer oder chirurgischer Maßnahmen am Knochen
  - pathologische Knochenfraktur
  - Rückenmarkskompression
  - Notwendigkeit einer Änderung der anti-neoplastischen Therapie aufgrund tumorbedingter Knochenschmerzen

### Ergebnisse

- Die mit den drei Fragebögen erhobenen Ausgangs-Scorewerte waren in beiden Studiengruppen vergleichbar. So betrug beispielsweise der mediane Gesamtscore von FACT-P in der Enzalutamid-Gruppe 121 und in der Placebogruppe 122. Die Compliance beim Ausfüllen der Fragebögen war in beiden Gruppen durchgängig hoch (> 90 %).



**Abbildung 1** Veränderung des FACT-P-Gesamtscores **A** und des prostatakarzinomspezifischen Teilscores PCS **B** unter Behandlung mit Enzalutamid und Placebo in der Intention-to-treat-Population. Angegeben sind die bereinigten Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall. Grau schattiert ist der Bereich, ab dem eine Änderung klinisch relevant ist.



**Abbildung 2** Zeit bis zum Auftreten eines ersten skelettbezogenen Ereignisses in der Intention-to-treat-Population.

- Während der ersten 25 Wochen der Behandlung mit Enzalutamid war – im Gegensatz zur Placebogruppe – keine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtscores und der Prostatakarzinom-Subskala (PCS) des FACT-P zu verzeichnen. In Woche 61 war der Unterschied zugunsten von Enzalutamid beim FACT-P-Gesamtscore ( $p < 0,0001$ ) und den Subscores für körperliches, funktionelles, emotionales und soziales/familienbezogenes Wohlbefinden sowie beim PCS signifikant (→ **Abbildung 1**).

- Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores war in der Enzalutamid-Gruppe signifikant länger als in der Placebogruppe (11,3 vs. 5,6 Monate; HR=0,62,  $p < 0,0001$ ), ebenso die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des PCS-Scores (5,7 vs. 2,8 Monate; HR=0,69,  $p < 0,0001$ ).
- Enzalutamid hatte während der gesamten Behandlung auch einen günstigen Einfluss auf den anhand des EQ-5D gemessenen allgemeinen Gesundheitszustand (jeweils ITT-Population):
  - Mittlere Veränderung des EQ-5D VAS-Scores bis Woche 61: Enzalutamid 5,19 vs. Placebo 9,76 ( $p=0,0010$ ).
  - Mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des EQ-5D Nutzenindex (Utility Index): Enzalutamid 19,2 Monate vs. Placebo 11,1 Monate (HR=0,62,  $p < 0,0001$ ).
  - Mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores: Enzalutamid 22,1 Monate vs. Placebo 13,8 Monate (HR=0,67,  $p < 0,0001$ ).
- Die mit dem BPI-SF erfasste maximale Schmerzintensität war unter Behandlung mit Enzalutamid in Woche 25 signifikant geringer als in der Placebogruppe (Mittelwert 0,90 vs. 1,30,  $p=0,0022$ ), ebenso die mittlere Schmerzintensität und die Beeinträchtigung der Patienten durch Schmerzen in Woche 13 und 25.

- Enzalutamid verringerte die Häufigkeit skelettbezogener Ereignisse (32 % der Patienten) im Vergleich zu Placebo (37 %). Bei etwa zwei Dritteln aller Erstereignisse in beiden Gruppen handelte es sich um Bestrahlungen von Knochenmetastasen.
- Mit Enzalutamid wurde das Risiko für ein erstmaliges Auftreten skelettbezogener Ereignisse gegenüber Placebo signifikant verringert (→ **Abbildung 2**). Der positive Effekt von Enzalutamid auf solche Ereignisse war unabhängig davon, ob die Patienten ein Bisphosphonat oder Denosumab erhielten.

### Fazit

- Enzalutamid verlängerte in der Studie PREVAIL nicht nur OS und rPFS, die Patienten zogen trotz ihrer geringen symptomatischen Vorbelastung auch bezüglich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen signifikanten Nutzen aus der Behandlung mit Enzalutamid.
- Der Behandlungserfolg ließ sich anhand verschiedener Patientenfragebögen überzeugend dokumentieren. Enzalutamid verringerte das Risiko und verzögerte das Eintreten einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einer Zunahme von Schmerzen und von Komplikationen aufgrund von Knochenmetastasen.

## Abkürzungen

AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
AR	Androgenrezeptor
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CR	Komplette Remission
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer), d. h. Progression nach bilateraler Orchiektomie oder unter LHRH-Behandlung
CTC	Zirkulierende Tumorzellen (circulating tumor cells)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
HR	Hazard-Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon
LZB	Langzeitbehandlung
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NA	Nicht abschätzbar
NNE	Noch nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCWG2	Prostate Cancer Working Group 2
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PR	Partielle Remission
PS	Performance-Status
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
rPFS	Radiologisch progressionsfreies Überleben
VAS	Visuelle Analogskala

**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:* Tablettenkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; *Tablettenüberzug:* Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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, Hitzewallungen, 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:** Nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Gesichtsödem, 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 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); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom. **Herzkrankungen:** Häufig: ischämische Herzkrankung (Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Myokardinfarkt' und 'Andere ischämische Herzkrankung', einschließlich der folgenden bevorzugten Bezeichnungen, die in randomisierten placebokontrollierten Phase III-Studien bei mindestens zwei Patienten beobachtet wurden: Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, Myokardischämie und Koronaratherosklerose); 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). **Gefäßkrankungen:** Sehr häufig: Hitzewallungen, Hypertonie. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö. **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 Brustdrüse:** 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 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 Herzkrankung:** In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien trat bei 2,5 % der Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, eine ischämische Herzkrankung 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt Georg Kiesinger-Allee 3, D 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: 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 posteriores 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 assoziierter Hypertonie, auftreten kann. Die Diagnose eines PRES bedarf der Bestätigung durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT). Es wird empfohlen, Xtandi bei Patienten, die PRES entwickeln, abzusetzen. **Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln:** Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen (siehe Beispiele in Abschnitt 4.5 „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 Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind. Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulantien sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulant 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 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 „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 im NYHA (New York Heart Association) Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfleistung [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 klinisch 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.

Obwohl große Sorgfalt darauf verwandt wurde, den Inhalt dieser Veröffentlichung zusammenzustellen, sind der Verlag und seine Mitarbeiter nicht für den Inhalt verantwortlich und haften in keiner Weise für die Gültigkeit der Information, für etwaige Fehler, Auslassungen, Ungenauigkeiten des Originals oder der folgenden Übersetzung oder für etwaige Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten.

Jede Form der Reproduktion oder Wiedergabe dieser Publikation – auch in Auszügen – ohne vorherige schriftliche Genehmigung der Reprint Publications GmbH & Co. KG ist gesetzlich verboten.



## Premium Selection

### **Impressum**

Reprint Publications GmbH & Co. KG  
Seeshaupter Straße 85  
82541 Münsing am Starnberger See  
Germany  
Tel.: +49(0)8801-913149-0  
Fax: +49(0)8801-913149-3