

Neue Arzneimittel

Beilage Wissenschaftliche Beratung: Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler Frankfurt/Main
Redaktion: Dr. Bettina Hellwig (verantwortlich)

ANTIANDROGEN

Enzalutamid

Zur Behandlung des Prostatakarzinoms

Der Androgenrezeptor-Antagonist Enzalutamid (Xtandi®) ist zur symptomatischen Behandlung des metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen.

Enzalutamid führt zu einer stärkeren hormonellen Blockade als die bisher auf dem Markt befindlichen Substanzen und kann die Überlebenszeit von mehrfach vorbehandelten Patienten um einige Monate verlängern.

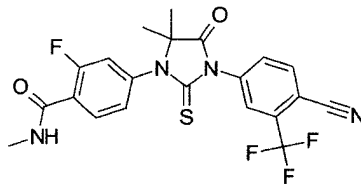
Wirkungsmechanismus

Enzalutamid blockiert mehrere Schritte im Androgenrezeptor-Signalweg: Es hemmt kompetitiv die Bindung der Androgene an den Androgenrezeptor, unterbindet die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Zellkern und inhibiert die Bindung an die DNA, sogar bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegen Antiandrogene sind. Die Behandlung mit Enzalutamid verringert so das Wachstum der Prostatakarzinomzellen und kann die Apoptose der Krebszellen und damit eine Tumorregression induzieren. In präklinischen Studien zeigte Enzalutamid

keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor.

Pharmakokinetik

– **Absorption:** Nach oraler Gabe von Enzalutamid beträgt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) ein bis zwei Stunden. Die Resorption wird auf mindestens 84,2% geschätzt.



Enzalutamid. Bezeichnung nach IUPAC: 4-(3-(4-Cyan-3-(trifluor-methyl)phenyl)-5,5-dimethyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-fluoro-N-methylbenzamid

– **Verteilung:** Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) von Enzalutamid bei Patienten beträgt nach einer oralen Einzelgabe 110 l (29% CV). Die Plasmaproteinbindung von Enzalutamid liegt bei 97 bis 98%, wobei vor allem die Bindung an Albumin eine

Rolle spielt. Der aktive Metabolit ist zu 95% an Plasmaproteine gebunden.

- **Metabolismus:** 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 und in geringerem Maße über CYP3A4/5 verstoffwechselt, die beide bei der Bildung des aktiven Metaboliten bedeutsam sind.
- **Exkretion:** Enzalutamid wird im Urin (hauptsächlich als inaktiver Metabolit mit Spuren von Enzalutamid und dem aktiven Metaboliten) und in den Fäzes (0,39% der Dosis als unverändertes Enzalutamid) ausgeschieden.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier Kapseln) als tägliche Einmalgabe. Die Kapseln sollten als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, dasselbe gilt für Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.