

FOSTAX

Fostaxatinib 100 y 150 mg

Comprimidos Recubiertos
Via Oral

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de FOSTAX 100 mg contiene:	
Fostaxatinib dihidrato hexahidratado	126,18 mg
Excipientes:	
Mantolol CD	70,13 mg
Bicarbonato sódico	90,05 mg
Povidona K30	10,00 mg
Almidón glicolato de sodio	20,00 mg
Estearato de magnesio	8,67 mg
Alcohol polivinílico	4,00 mg
Dióxido de titanio	1,13 mg
Polietilenglicol 3350	2,02 mg
Talco	3,13 mg
Colorante azul Amga carmin lacca aluminica (CI: 73015)	1,48 mg
Colorante azul brillante, lacca aluminica (CI:42090)	0,45 mg
*Componente de Opadry II 85F105012 Blue	

Cada comprimido recubierto de FOSTAX 150 mg contiene:

Fostaxatinib dihidrato hexahidratado	189,27 mg
Excipientes:	
Mantolol CD	105,20 mg
Bicarbonato sódico	147,53 mg
Povidona K30	15,00 mg
Almidón glicolato de sodio	30,00 mg
Estearato de magnesio	13,00 mg
Alcohol polivinílico	6,00 mg
Dióxido de titanio	2,13 mg
Polietilenglicol 3350	3,03 mg
Talco	2,22 mg
Tartrazina lacca aluminica	0,31 mg
Óxido de hierro N77492	0,31 mg
*Componente de Opadry II 85F92773 Yellow	

CLASIFICACION TERAPÉUTICA

Antihipertensivos, otros hemostáticos sistémicos. Código ATC: B02B09.

INDICACIONES

FOSTAX está indicado para el tratamiento de la tromboembolia pulmonar (TPE) crónica en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El fostaxatinib ejerce su actividad eficazmente a través de su metabolito principal, R406, que es un inhibidor de la tiroxina con actividad demostrada en ratas y en humanos. La tiroxina-cinasa esplénica (SYK), R406 inhibe la transducción de señales de los receptores B y de los receptores activadores de Fc, que desempeñan una función esencial en las respuestas celulares mediadas por anticuerpos. El metabolito de fostaxatinib R406 reduce la destrucción de las plaquetas mediada por anticuerpos.

Datos preclínicos sobre seguridad

En dos estudios de fostaxatinib en ratas de 4 semanas de duración (con las sales de calcio y sodio), se observó condrositrofia de la cabeza femoral en algunos animales de los grupos de dosis más altas (que seguían en edad infantil/juvenil durante el intervalo de tratamiento) y no fue totalmente reversible al final del período de recuperación.

En un estudio de un mes en conejos infantiles, el fostaxatinib produjo displasia de la placa de crecimiento en la porción proximal del fémur y la articulación femorrotal y redujo la celularidad de la médula ósea en el fémur y el esternón en dosis de 30 y 60 mg/kg/día. Se observó un aumento de la degeneración/necrosis de los folículos ováricos en las hembras tratadas con todos los niveles de dosis de fostaxatinib (incluidos 10 mg/kg/día). Los cambios observados en las placas de crecimiento y los ovarios son compatibles con un efecto antiangiogénico.

El fostaxatinib no fue carcinogénico en un estudio de dos años en ratones cuando se administró a diario mediante sonda oral en dosis de hasta 500/250 mg/kg/día y no fue carcinogénico en ratas cuando se administró única vez en dosis de 45 mg/kg/día. El fostaxatinib y su principal metabolito activo (R406) no fueron mutágenos en un análisis de mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro* ni clastogénicos en un análisis de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro* o un análisis de micronúcleos de médula ósea *in vivo*.

Los estudios en animales no han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad masculina. Dado que no hay indicios de potencial mutágeno o clastogénico, los defectos congénitos mediados por el varón no son motivo de preocupación. En el estudio de fertilidad con fostaxatinib oral, los parámetros relacionados con el apareamiento (p. ej., tiempo hasta el apareamiento, habilidad para la reproducción), con las evaluaciones de los espermatozoides (p. ej., número y motilidad) y con el peso de los órganos (p. ej., peso de los testículos) en ratas macho no resultaron afectados por dosis de hasta 40 mg/kg/día. Esta dosis produce un AUC de R406 aproximadamente 3,8 veces mayor que la lograda con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Ninguno de los parámetros de apareamiento y fertilidad en ratas hembra resultó afectado por dosis de hasta 11 mg/kg/día. Esta dosis depararía un AUC de R406 similar a la de la DMRH. Con 25 mg/kg/día se observó una ligera disminución de las tasas de embarazos y un aumento de las pérdidas postimplantación. Esta dosis depararía un AUC de R406 2,6 veces mayor que la lograda con la DMRH.

En estudios de reproducción en animales, la administración de fostaxatinib a ratas y conejas gestantes durante la organogénesis produjo resultados adversos en el desarrollo, como mortalidad embrionaria (pérdida postimplantación), alteraciones del

crecimiento (pesos fetales más bajos) y anomalías estructurales (variaciones y malformaciones) con exposiciones maternas (AUC) aproximadamente 0,3 y 10 veces la exposición humana con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), respectivamente.

Se observó una ligera disminución de las tasas de embarazos y un aumento de las pérdidas postimplantación en ratas hembra. Los estudios preclínicos han establecido que la administración de fostaxatinib durante el embarazo puede aumentar el riesgo de pérdida embrionaria, retrasar el crecimiento y favorecer malformaciones específicas del riñón (incluida la agenesia) y de los tejidos urogenitales asociados (p. ej., uréter), así como variaciones/malformaciones en vasos importantes y el desarrollo esquelético. Estos efectos son coherentes con las dianas conocidas del fostaxatinib, como SYK (diana), VEGFR2 (no diana) y RET-cinasa (no diana). En base a los estudios preclínicos, no cabe esperar problemas latentes de fertilidad femenina tras la retirada de fostaxatinib.

En ratas y conejas gestantes se observó que R406 atravesaba la placenta. En general, las concentraciones plasmáticas maternas de R406 fueron mayores que las concentraciones plasmáticas fetales de R406. En reodores, R406 se detectó en la leche materna en concentraciones de 5 a 10 veces mayores que en el plasma materno.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Administración oral

Tras una administración oral, el prófármaco fostaxatinib se convierte rápidamente en su metabolito activo R406, presumiblemente a través de enzimas intestinales. Después de la administración oral de fostaxatinib, la biodisponibilidad absoluta media de R406 fue del 55% con una alta variabilidad (intervalo, 30% - 85%). La mediana del $t_{1/2}$ de R406 es de aproximadamente 1,5 horas (intervalo entre 1 y 4 horas). Se observaron concentraciones insignificantes de fostaxatinib en el plasma. Después de una dosis oral única de 150 mg de fostaxatinib, las estimaciones de exposición media (± desviación estándar [DE]) de R406 son de 550 (± 270) ng/ml para la C_{max} y 7 080 (± 2 870) ng/ml para el AUC. La exposición a R406 es aproximadamente proporcional a la dosis hasta 200 mg dos veces al día (1,3 veces la dosis de 150 mg). La acumulación de R406 se duplica o se triplica con la administración dos veces al día de 100-160 mg (entre 0,67 y 1,06 veces la dosis de 150 mg).

Distribución
El fostaxatinib se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (98,3% en el plasma humano) y se distribuye de forma reversible en las células sanguíneas. El volumen de distribución medio (± DE) en estado de equilibrio de R406 es de 256 (± 92) l.

Metabolismo

El fostaxatinib es metabolizado en el intestino por la fosfatasa alcalina formando el principal metabolito activo, R406. R406 se metaboliza de manera considerable, principalmente a través de vías de oxidación mediada por CYP3A4 (por CYP3A4) y glucuronidación (por UDP glucuronosiltransferasa [UGT] 1A9). R406 es la fracción predominante en la circulación sistémica y la exposición a cualquiera de los metabolitos de R406 fue mínima.

Eliminación/excreción

En seres humanos, la semivida terminal media (± DE) de R406 es de aproximadamente 15 (± 4,3) horas. Aproximadamente el 20% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina, principalmente en forma de N-glucuronido de R406. La eliminación renal del fármaco original fue baja. La radiactividad restante se recuperó en las heces, representada principalmente por dos metabolitos principales de R406.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de R406 es lineal y la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis hasta 200 mg dos veces al día (1,3 veces la dosis de 150 mg). La acumulación de R406 se duplica o se triplica con la administración dos veces al día de 100-160 mg (entre 0,67 y 1,06 veces la dosis de 150 mg).

Interacción con los alimentos

La administración de fostaxatinib con una comida rica en calorías y rica en grasas (que proporcionó aproximadamente 150, 250 y 500-600 calorías procedentes de proteínas, hidratos de carbono y grasas, respectivamente) aumentó el AUC de R406 en un 23% y la C_{max} en un 15%, lo que indica que el fostaxatinib puede administrarse con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Los análisis de farmacocinética poblacional indican que el fostaxatinib no se modifica en función de la edad, el sexo ni raza/etnia. La farmacocinética de fostaxatinib no se altera en los sujetos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina [Clcr] < 30 < 50 ml/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault y nefropatía terminal con necesidad de diálisis) o hepática (clases A, B y C de Child-Pugh).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con fostaxatinib debe iniciarse y mantenerse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hemostáticas.

Posología

Las necesidades posológicas de fostaxatinib deberán individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente. Debe utilizarse la dosis más baja de fostaxatinib posible para conseguir y mantener un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ul. Los ajustes de la dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas y la tolerabilidad (ver tabla 2). La dosis inicial recomendada de fostaxatinib es de 100 mg dos veces al día. Una vez iniciado el tratamiento con fostaxatinib, la dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día tras 4 semanas en función del recuento de plaquetas y la tolerabilidad. No se debe superar una dosis diaria de 300 mg al día.

Dosis olvidadas

En caso de olvido de una dosis de fostaxatinib, los pacientes deberán tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión del tratamiento

El tratamiento con fostaxatinib deberá suspenderse después de 12 semanas de administración si el recuento de plaquetas no aumenta hasta un nivel suficiente que evite hemorragias clínicamente importantes.

Vigilancia y modificaciones de la dosis

Se recomienda modificar la dosis de fostaxatinib en función de la tolerabilidad y los recuentos de plaquetas. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede hacer necesario reducir la dosis o interrumpir o suspender definitivamente la administración (véanse las tablas 3 y 4). Se deben vigilar periódicamente la hematología clínica, la presión arterial y las pruebas de laboratorio. Se debe vigilar la presión arterial con fostaxatinib como se indica en la tabla 3. Por ejemplo, si un paciente está recibiendo la dosis máxima en el momento de una reacción adversa, la primera reducción de la dosis sería de 300 mg/día a 200 mg/día.

Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis

Dosis diaria	Administrada como:	
	Mañana	Noche
300 mg/día	150 mg	150 mg
200 mg/día	100 mg	100 mg
150 mg/día	150 mg ¹	-
100 mg/día ²	100 mg ¹	-

¹ Fostaxatinib una vez al día debe tomarse por la mañana.
² Si se precisa una nueva reducción de la dosis por debajo de 100 mg/día, se suspenderá la administración de fostaxatinib.

Las modificaciones de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Modificaciones de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Acción recomendada	
Hipertensión		
Estadio 1: sistólica entre 130 y 139 o diastólica entre 80 y 89 mm Hg	Iniciar o aumentar la dosis de medicación antihipertensiva en los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado y ajustar según las necesidades hasta que la presión arterial (PA) esté controlada. Si no se cumple el objetivo de PA después de 8 semanas, reducir fostaxatinib a la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 3). Iniciar o aumentar la dosis de medicación antihipertensiva y ajustar según las necesidades hasta que la PA esté controlada. Si la PA sigue siendo igual o superior a 140/90 mm Hg durante más de 8 semanas, reducir fostaxatinib a la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 3). Si la PA sigue siendo igual o superior a 160/100 mm Hg durante más de 4 semanas a pesar del tratamiento antihipertensivo intenso, suspender definitivamente el fostaxatinib.	
Estadio 2: sistólica de al menos 140 mm Hg o diastólica de al menos 90 mm Hg	Interrumpir o suspender definitivamente el fostaxatinib. Iniciar o aumentar la dosis de medicación antihipertensiva y ajustar según las necesidades hasta que la PA esté controlada. Si la PA vuelve a estar elevada, reanudar fostaxatinib en la misma dosis oral. Si la PA repetida es igual o superior a 160/100 mm Hg durante más de 4 semanas a pesar del tratamiento antihipertensivo intenso, suspender definitivamente el fostaxatinib.	
Toxicidad hepática	Si el paciente tiene síntomas (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal): Interrumpir fostaxatinib. Repetir las PFH cada 72 horas hasta que los valores de ALT/AST dejen de estar elevados (por debajo de 1,5 veces el LSN) y la BL total siga siendo inferior a 2 veces el LSN. Reanudar fostaxatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 3). Si el paciente está asintomático: Repetir las PFH cada 72 horas hasta que los valores de ALT/AST estén por debajo de 1,5 veces el LSN y la BL total siga siendo inferior a 2 veces el LSN. Considerar la interrupción o la reducción de la dosis de fostaxatinib si la ALT/AST y la BL siguen en esta categoría (la AST/ALT es de 3 a 5 veces el LSN y la BL total sigue siendo inferior a 2 veces el LSN). Si la ALT/AST persiste en 5 veces el LSN durante 2 semanas o más, suspender el tratamiento con fostaxatinib.	
AST/ALT ≥ 3 veces el LSN y BL total < 2 veces el LSN	Interrumpir fostaxatinib. Repetir las PFH cada 72 horas: En caso de disminución de la AST y ALT, repetir la determinación hasta que la AST y la ALT dejen de estar elevadas (por debajo de 1,5 veces el LSN) y la BL total se mantenga por debajo de 2 veces el LSN. Reanudar fostaxatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 3). Si la AST/ALT persiste en 5 veces el LSN durante 2 semanas o más, suspender el tratamiento con fostaxatinib.	
AST/ALT ≥ 3 veces el LSN y BL total ≥ 2 veces el LSN	Suspender el tratamiento con fostaxatinib. Elevación de la BL no conjugada (indirecta) en ausencia de otras anomalías de las PFH	Continuar con fostaxatinib con controles frecuentes, ya que el aumento aislado de la BL no conjugada (indirecta) puede deberse a la inhibición de la UGT1A1.
Diarrea	Tratar la diarrea con medidas complementarias (p.	

ej., modificaciones alimentarias, hidratación y/o antidiarreicos) desde el comienzo hasta que se hayan resuelto los síntomas.
Si los síntomas se agravan (grado 3 o superior), interrumpir temporalmente la administración de fostaxatinib.
Si la diarrea mejora a una intensidad leve (grado 1), reanudar la administración de fostaxatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 3).

Neutropenia

Si el recuento absoluto de neutrófilos disminuye (RAN <1,0 x 10⁹/l) y sigue siendo bajo al cabo de 72 horas, interrumpir temporalmente fostaxatinib hasta su resolución (RAN >1,5 x 10⁹/l). Reanudar fostaxatinib en la dosis diaria inmediatamente inferior (ver tabla 3).

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; PA = presión arterial; BL = bilirrubina; LSN = límite superior de la normalidad; RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Fostaxatinib no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe vigilarse la función hepática durante todo el tratamiento con fostaxatinib. Puede ser necesario ajustar la pauta posológica en función del recuento de plaquetas y la tolerabilidad.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Fostaxatinib no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años debido a las reacciones adversas en los huesos en crecimiento activo observadas en los estudios preclínicos.

Forma de administración

Fostaxatinib se administra por vía oral. Los comprimidos deben tomarse dos veces al día, enteros, con o sin alimentos. En caso de molestias gástricas, los comprimidos pueden tomarse con alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia".

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La información se basa en una población con TPI controlada con placebo a menos que se especifique lo contrario.

Hipertensión

En el intervalo de dosis estudiado en voluntarios sanos, el efecto de R406 (el principal metabolito activo de fostaxatinib) en la PA parece ser dependiente de la dosis y varía entre los sujetos. En la población con TPI controlada con placebo se notificó una presión arterial elevada, incluido el desarrollo de hipertensión, en pacientes tratados con fostaxatinib. Se produjo una crisis hipertensiva en 1 (1%) paciente. Los pacientes con hipertensión preexistente pueden ser más sensibles a los efectos hipertensivos de fostaxatinib. En los estudios clínicos, los efectos sobre la presión arterial se resolvieron en la semana siguiente a la suspensión del tratamiento. Se debe vigilar la presión arterial del paciente cada dos semanas hasta que se establezca y después mensualmente, y se ajustará o iniciará un tratamiento antihipertensivo para garantizar que se mantiene el control de la presión arterial durante el tratamiento con fostaxatinib. Si el aumento de la presión arterial persiste a pesar del tratamiento adecuado, el médico debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción o suspensión definitiva de fostaxatinib.

Anomalías en las pruebas de función hepática y riesgo de hepatotoxicidad

En los estudios controlados con placebo, las pruebas analíticas mostraron concentraciones máximas de ALT/AST más de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 9% de los pacientes tratados con fostaxatinib y en ningún paciente tratado con placebo. En todos los pacientes, las transaminasas se recuperaron generalmente hasta los valores basales en las 2 a 6 semanas siguientes a la modificación de la dosis. El médico debe vigilar a estos pacientes con frecuencia.

Datos esporádicos indican un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia en los pacientes con polimorfismos genéticos de UGT1A1, por ejemplo, síndrome de Gilbert; el médico debe vigilar a estos pacientes con frecuencia. En el programa de fostaxatinib, los pacientes con niveles basales en las 2 a 6 semanas siguientes a la modificación de la dosis. El médico debe vigilar las pruebas de función hepática mensualmente durante el tratamiento. Si la ALT o la AST aumentan más de 3 veces el LSN, el médico debe tratar la hepatotoxicidad reduciendo la dosis o interrumpiendo o suspendiendo definitivamente el tratamiento. Las elevaciones concomitantes de la bilirrubina total superiores a 2 veces el LSN deben motivar la suspensión del tratamiento.

Hemograma completo

El médico debe vigilar los hemogramas completos, incluidos los recuentos de plaquetas, mensualmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable (de al menos 50.000/ul). Posteriormente, el médico seguirá vigilando periódicamente el hemograma, incluidos los neutrófilos.

Diarrea

La diarrea es la reacción adversa más frecuente con el tratamiento con fostaxatinib, pero se produjo después de iniciar el tratamiento con fostaxatinib. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la aparición de diarrea y tratarlos con medidas complementarias (por ejemplo, modificaciones alimentarias, hidratación y/o antidiarreicos) nada más aparecer los síntomas. Si la diarrea se agrava (grado 3 o superior), deberá interrumpirse, reducirse o suspenderse definitivamente la administración de fostaxatinib.

Neutropenia

Se produjo neutropenia en el 7% de los pacientes tratados con fostaxatinib y neutropenia febril en el 1%. Los pacientes con neutropenia pueden ser más propensos a las infecciones.

360 mm x 230 mm

El médico debe vigilar el recuento absoluto de neutrófilos mensualmente. El médico debe tratar la toxicidad mediante la interrupción, reducción o suspensión definitiva del tratamiento con fostaxatinib.

Infecciones

Se han notificado infecciones, incluidas neumonía e infecciones respiratorias, durante los ensayos clínicos. Debe vigilarse al paciente para detectar infecciones durante el tratamiento. El médico debe evaluar la relación entre beneficio y riesgo de continuar el tratamiento durante una infección.

Remodelado óseo

Dado que se ha demostrado *in vitro* que el fostaxatinib no solo actúa sobre la tiroxina-cinasa esplénica (SYK), sino también sobre otras tiroxina-cinasas que intervienen en el metabolismo de las plaquetas de los pacientes de la CYP3A4. El uso concomitante de fostaxatinib con inductores potentes de la CYP3A4 aumenta la exposición a R406 (el principal metabolito activo), lo que puede elevar el riesgo de reacciones adversas. Se debe vigilar al paciente en busca de efectos tóxicos de fostaxatinib que puedan precisar una reducción de la dosis (ver tabla 2) cuando se administre simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A4. En caso de tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 durante períodos más cortos, por ejemplo, antifúngicos antifolados, pueden ser necesarios ajustes de la dosis desde el comienzo del tratamiento adicional. Está justificado reducir a la mitad la frecuencia de administración (es decir, de 150 mg dos veces al día a 150 mg una vez al día o 100 mg dos veces al día a 100 mg una vez al día) de fostaxatinib en presencia de un inductor potente de la CYP3A4. El médico debe considerar la reanudación de la dosis de fostaxatinib utilizada antes del uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4 2 o 3 días después de la suspensión del inhibidor.

El uso concomitante de ketocoazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 (200 mg dos veces al día durante 3,5 días), con una dosis única de 80 mg de fostaxatinib (0,53 veces la dosis de 150 mg) aumentó el AUC de R406 en un 102% y la C_{max} en un 37%. Otros medicamentos con un fuerte potencial de inhibición de la CYP3A4 cuando se administran junto con fostaxatinib son: bupropión, cobcicistat, conivaptán, danoprevir y ritonavir, elvitegravir y ritonavir, zumo de pomelo, indinavir y ritonavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir y ritonavir, paritaprevir y ritonavir y (ombitasvir y/ o dasabuvir), posaconazol, ritonavir, saquinavir y ritonavir, telaprevir, liponavir y ritonavir, troleandomicina, voriconazol, claritromicina, diltiazem, diltiazolol, nefazodona, neflavinir.

El uso concomitante de verapamilo, un inhibidor moderado de la CYP3A4 (80 mg tres veces al día durante 4 días), con una dosis única de 150 mg de fostaxatinib aumentó el AUC de R406 (el principal metabolito activo) en un 38% y la C_{max} en un 6%.

El aumento del pH gástrico no afecta a la exposición a R406

La administración conjunta de fostaxatinib con 150 mg de ranitidina, un bloqueante H2 que aumenta el pH gástrico, no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a R406.

Efectos del fostaxatinib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4

El uso concomitante de fostaxatinib puede aumentar la exposición sistémica de algunos medicamentos que son sustratos de la CYP3A4. Se debe vigilar a los pacientes por si aparecen efectos tóxicos de medicamentos que sean sustratos de la CYP3A4 que puedan precisar una reducción de la dosis cuando se administran junto con fostaxatinib.

El uso concomitante de simvastatina (dosis única de 40 mg) con fostaxatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC de simvastatina en un 64% y la C_{max} en un 113% y el AUC del ácido de simvastatina en un 66% y la C_{max} en un 83%.

El uso concomitante de fostaxatinib con fostaxatinib 100 mg administrado dos veces al día incrementó el AUC del midazolam en un 23% y la C_{max} en un 9%.

El uso concomitante de un anticonceptivo hormonal combinado que contenía 0,03 mg de etinilestradiol con fostaxatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC en un 28% y la C_{max} en un 34%.

Sustratos de BCRP y P-gp

El uso concomitante de fostaxatinib puede aumentar las concentraciones de los sustratos de la gp-P (p. ej., digoxina) y de los sustratos de la BCRP (p. ej., rosvastatina). La toxicidad de estos medicamentos deberá ser vigilada y podrá ser necesario reducir la dosis cuando se administre junto con fostaxatinib. En el caso de rosvastatina, debe considerarse el cambio a otro tratamiento y, en el caso de digoxina, puede ser necesaria una vigilancia farmacológica terapéutica adicional.

El uso concomitante de rosvastatina (dosis única de 20 mg) con fostaxatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC de la rosvastatina en un 95% y la C_{max} en un 88%.

Sustratos de CYP2C8

El uso concomitante de fostaxatinib no afecta a la exposición a los fármacos que son sustratos de la CYP2C8. No es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de la CYP2C8.

El uso concomitante de pioglitazona (dosis única de 30 mg) con fostaxatinib 100 mg administrado dos veces al día aumentó el AUC de la pioglitazona en un 18% y disminuyó en un 17% el AUC y la C_{max} de hidroxipioglitazona disminuyeron un 10% y un 9%, respectivamente.

Efecto sobre la warfarina

Dado que la inhibición de SYK puede tener efectos potenciales en la agregación plaquetaria, debe vigilarse la actividad anticoagulante (p. ej., INR) en los casos pertinentes cuando se administren anticoagulantes con un índice terapéutico estrecho, como warfarina, junto con fostaxatinib.

No se ha investigado la interacción conjunta con inhibidores de JAK, antagonistas del RT-PTO, rituximab y otros inmunomoduladores.

Estudios *in vitro*

El fostaxatinib es un inhibidor del transportador de salida de la gp-P humana *in vitro*. CYP3A4 y UGT1A9 intervienen en el metabolismo de R406. R406 es un sustrato de la P-gp, pero no de otros transportadores importantes (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 y BCRP). R406 puede inhibir la CYP3A4 y la BCRP e inducir la actividad de la CYP2C8. R406 no es inhibidor de CYP2C8 ni de UGT2B7.

R406 es un inhibidor de la UGT1A1. La inhibición de UGT1A1 puede aumentar la bilirrubina no conjugada en ausencia de otras anomalías de las PFH. Se debe vigilar a los pacientes por si aparecen efectos tóxicos espontáneos y aborales.

Aunque R406 no muestra actividad inhibidora frente a UGT2B7 *in vitro* y se considera un inhibidor débil de UGT1A1 *in vivo*, no se ha determinado el efecto sobre otras UGT. Por consiguiente, el potencial de interacciones farmacológicas FC durante la administración conjunta con paracetamol sigue siendo incierto.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/concepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos un mes después de la última dosis.

Embarazo

No se dispone de los resultados de los estudios en animales y su mecanismo de acción, el fostaxatinib puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe advertir a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Los embarazos ocurridos durante los ensayos clínicos dieron lugar a recién nacidos sanos