

Kozenis[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos Revestidos

150mg



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Kozenis® Comprimidos Revestidos

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Kozenis

succinato de tafenoquina

APRESENTAÇÃO

Kozenis comprimidos revestidos, contendo 150 mg de tafenoquina, é apresentado em embalagem com 2 (duas) unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 35 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Kozenis** contém:

tafenoquina.....150 mg (equivalentes a 188,2 mg de succinato de tafenoquina)

excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido

*celulose microcristalina, manitol, estearato de magnésio, água purificada, Opadry® rosa (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro vermelho).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kozenis comprimidos revestidos é indicado para a cura radical (prevenção de recidiva) de malária por *Plasmodium vivax*, em adultos e crianças pesando acima de 35 Kg, com atividade da enzima G6PD $\geq$ 70%, que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda por *P. vivax* (ver Posologia e Modo de Usar).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos e Adolescentes

Combinação com cloroquina

O Estudo TAF112582 consistiu de duas partes, reportadas como dois estudos duplo-cegos, randomizados, controlados, separados. TAF112582 Parte 1 foi um estudo de fase IIb para determinação de dose; TAF112582 Parte 2 foi um estudo pivotal de fase III de segurança e eficácia. Em ambos os estudos, os pacientes foram incluídos se tivessem um esfregaço de Giemsa positivo para *P. vivax*, densidade de parasita >100 e $<100,000/\mu\text{L}$, e pelo menos 16 anos de idade. Os pacientes com infecção de malária mista ou malária grave de acordo com os critérios da OMS, e concentrações de hemoglobina na triagem <7 g/dL foram excluídos. Devido ao risco de anemia hemolítica, os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem um nível da enzima G6PD $<70\%$ do valor mediano local dos padrões de G6PD. No Estudo TAF112582 Parte 2, todos os pacientes receberam fosfato de cloroquina (base livre de 600 mg nos Dias 1 e 2 e base livre de 300 mg no Dia 3) para tratar a infecção aguda e foram randomizados a um dos seguintes: uma dose única de tafenoquina (dois comprimidos de 150 mg) no Dia 1 ou Dia 2 (N=260), primaquina 15 mg uma vez ao dia por 14 dias, iniciando no Dia 2 (N=129), ou placebo (N=133). Os pacientes incluídos no estudo tinham uma idade média de 35 anos (intervalo 15-79 anos), eram principalmente do sexo masculino (75%) e das seguintes regiões: 70% da América do Sul (Brasil e Peru), 20% do Sudeste Asiático (Tailândia, Camboja e Filipinas) e 11% da África (Etiópia).

O desfecho primário foi a eficácia livre de recorrência em 6 meses após a administração de tafenoquina em adição à cloroquina comparado à cloroquina isolada. Não foi realizada uma análise estatística comparando tafenoquina mais cloroquina à primaquina mais cloroquina, uma vez que o estudo não foi desenhado para ter poder suficiente para avaliação de não inferioridade. Os pacientes foram considerados livres de recorrência se tivessem demonstrado *clearance* inicial do parasita, permanecido livres de parasitas *P. vivax* assexuados em todas as avaliações subsequentes do estudo não tivessem recebido medicações antimaláricas e tivessem confirmação da ausência de parasitas na avaliação final (ou seja, ausência de recidiva ou nova infecção). O *clearance* inicial do parasita foi definido como 2 contagens negativas do parasita *P. vivax* assexuado com pelo menos 6 horas entre as contagens e nenhuma contagem positiva no intervalo de 6 horas.

Devido ao risco de anemia hemolítica, os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem um nível da enzima G6PD $<70\%$ do valor mediano local dos padrões de G6PD. Um estudo de validação do ensaio determinou os requisitos de elegibilidade de G6PD para os estudos pivotais e foi observado que a atividade mediana global da G6PD era de 8,2 UI/gHb, com 70% da mediana a 5,7 UI/gHb (a 30°C usando o ensaio de Trinity®). Os valores regionais de G6PD (70% da mediana) foram semelhantes entre as regiões estudadas: 5,8 para América do Sul, 5,6 para SE Asiático, 5,7 para África). Nesse estudo, o nível enzimático mínimo de G6PD de qualquer indivíduo foi de 5,4 UI/gHb.

As taxas de eficácia livre de recorrência em 6 meses entre os grupos de tratamento são apresentadas na Tabela 1 para a população geral. O risco de recorrência para tafenoquina mais cloroquina foi reduzido em 70% comparado à cloroquina isolada.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Kozenis® Comprimidos Revestidos

Tabela 1 Eficácia livre de recorrência em 6 meses – População Geral^a

	tafenoquina/ cloroquina (n = 260)	primaquina/ cloroquina ^d (n = 129)	cloroquina (n = 133)
Eficácia livre de recorrência ^b (95% IC)	62% (55, 69)	70% (60, 77)	28% (20, 36)
HR ^c (IC 95%) diferença do valor de p da cloroquina	0,30 (0,22, 0,40) <0,001	0,26 (0,18, 0,39) <0,001	

- População microbiológica com intenção de tratar definida como todos os indivíduos randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo em caráter cego e que apresentaram parasitemia de *P. vivax* microscopicamente confirmada;
- Estimativa de Kaplan-Meier;
- Razão do risco (*Hazards ratio*) de recorrência versus cloroquina isolada obtida de um modelo de risco proporcional de Cox com tratamento e região como covariáveis;
- Comparações estatísticas de eficácia não foram feitas entre tafenoquina/cloroquina e primaquina/cloroquina, uma vez que o estudo não teve poder para a comparação de não inferioridade.

Na Parte 1 do Estudo TAF112582 (um estudo de determinação de dose), 57 e 54 indivíduos foram randomizados para grupos de uma dose única de 300 mg de tafenoquina mais cloroquina ou placebo mais cloroquina, respectivamente. O grupo de tafenoquina mais cloroquina demonstrou uma taxa estatisticamente significativamente maior de eficácia livre de recorrência em 6 meses quando comparado com o grupo controle de placebo mais cloroquina (89% versus 38%, com uma diferença de 52% e IC 95% [35%, 69%]).

Combinação com dihidroartemisinina-piperaquina

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo (Estudo 200894) avaliou a eficácia e a segurança da tafenoquina coadministrada com dihidroartemisinina-piperaquina na cura radical da malária por *P. vivax*. Os 150 pacientes do sexo masculino incluídos no estudo tinham uma idade média de 29 (variação de 21 a 49) anos e contraíram *P. vivax* na região de Papua, na Indonésia. Todos os pacientes receberam abertamente dihidroartemisinina-piperaquina (três ou quatro comprimidos de 320/40 mg doseados de acordo com o peso) nos dias 1 a 3 e foram randomizados para um dos seguintes: tafenoquina (dois comprimidos de 150 mg) nos dias 1 ou 2 (n = 50) ou primaquina (um comprimido de 15 mg) diariamente durante 14 dias a partir do dia 1 ou 2 (n = 50) ou placebo (n = 50).

As taxas de eficácia sem recorrência em 6 meses entre os grupos de tratamento são apresentadas na Tabela 2. A tafenoquina em combinação com dihidroartemisinina-piperaquina não foi associada a uma redução clinicamente relevante na recorrência em seis meses.

Tabela 2 Eficácia livre de recorrência em 6 meses – População Geral

	Tafenoquina/ DHA/PQP (n = 50)	Primaquina/ DHA/PQP (n = 50)	DHA/PQP (n = 50)
Eficácia livre de recorrência ^b (95% IC)	21% (11, 34)	52% (37, 65)	11% (4, 22)
HR ^c (IC 95%) diferença do valor de p da DHA/PQP	0.44 (0.29, 0.69)	0.26 (0.16, 0.43)	

DHA/PQP = dihidroartemisinina-piperaquina

- População microbiológica com intenção de tratar
- Estimativa de Kaplan-Meier
- Razão do risco (*Hazards ratio*) de recorrência versus DHA/PQP isolada obtida de um modelo de risco proporcional de Cox

Pacientes pediátricos

Um estudo clínico aberto, de braço único e multicêntrico (TAF113577) avaliou a tafenoquina no tratamento de pacientes pediátricos com malária por *P. vivax*. Sessenta pacientes (com pelo menos 2 a 15 anos de idade) com infecção confirmada por *P. vivax* e níveis de G6PD maiores ou iguais a 70% do normal foram tratados com fosfato de cloroquina de acordo com as diretrizes locais, seguido por uma dose de tafenoquina com base no peso no dia 1 (como dose única administrada com alimentos). Os pacientes incluídos no estudo eram da América do Sul (Colômbia) e Sudeste Asiático (Vietnã). O estudo foi aberto para pacientes com idade entre 6 meses a 2 anos (pesando pelo menos 5 kg), mas nenhum paciente neste grupo de peso foi incluído.

Os resultados para eficácia livre de recorrência em 4 meses pós-administração foram baseados na população com intenção de tratamento microbiológico (n=60). A estimativa de Kaplan-Meier global da taxa livre de recorrência em 4 meses foi de 95% (IC 95%: 85%, 98%). Os Dados de eficácia deste estudo são limitados, pois não houve um braço de tratamento padrão e este não foi desenhado sob a forma de um estudo de eficácia.

Os resultados para eficácia livre de recorrência em 4 meses pós-administração foram baseados na população com intenção de tratamento microbiológico (n=60). A Estimativa de Kaplan-Meier global da taxa livre de recorrência em 4 meses foi de 95% (IC 95%: 85%, 98%) [ver tabela 3].

Tabela 3 Análise de sobrevivência de Eficácia livre de recorrência em 4 meses (Intenção modificada para tratamento da população)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Kozenis® Comprimidos Revestidos

	Tafenoquina 100 mg N = 14	Tafenoquina 150 mg N = 5	Tafenoquina 200 mg N = 22	Tafenoquina 300 mg N = 19	Total N=60
Indivíduos com recorrência confirmada antes ou em 4 meses, n (%)	1 (7)	0	2 (9)	0	3 (5)
Estimativas de Kaplan-Meier de eficácia livre de recorrência em 4 meses ^a					
Estimativa	-	-	-	-	95%
95% IC	-	-	-	-	(85%, 98%)

Nota: As faixas de peso foram: TQ 100 mg: > 10 - ≤ 20 kg (Coorte 2 e 3); TQ 150 mg: > 10 - ≤ 20 kg (Coorte 1); TQ 200 mg: > 20 - ≤ 35 kg; TQ 300 mg: > 35 kg uma.

a. Os indivíduos foram excluídos caso não tivessem *P. vivax* na linha de base, tomassem um medicamento com ação antimalárica apesar de não possuírem parasitas, não tivessem sido avaliados em 4 meses ou não tivessem recorrência em 4 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC: P01BA07

Mecanismo de ação

A tafenoquina é uma droga antimalárica da classe das 8-aminoquinolinas. A tafenoquina erradica os hipnozoítos hepáticos de *P. vivax*, prevenindo a recidiva da malária. Este fármaco é ativo contra o estágio hepático, incluindo os hipnozoítos (estágio de dormência) do *P. vivax*. Em adição a este efeito no parasita, a tafenoquina também causa redução das hemácias *in vitro*. O alvo molecular da tafenoquina não é conhecido.

Efeitos Farmacodinâmicos

Microbiologia

A tafenoquina demonstrou atividade esquizontocida contra *Plasmodium vivax* em modelos animais.

A tafenoquina é ativa contra formas pré-eritrocíticas (fígado) e eritrocíticas (assexuadas), bem como gametócitos de *P. vivax*. A atividade da tafenoquina contra os estágios hepáticos pré-eritrocíticos do parasita evita o desenvolvimento das formas eritrocíticas deste, responsáveis pelas recidivas da malária por *P. vivax*. Um potencial para o desenvolvimento de resistência de espécies de *Plasmodium* à tafenoquina não foi avaliado.

Eletrofisiologia cardíaca

Em uma dose cumulativa de 1200 mg (400 mg/dia por 3 dias; 4 vezes a máxima dose recomendada), a tafenoquina não prolongou o intervalo QT a uma extensão clinicamente relevante.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A tafenoquina apresenta absorção lenta e as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) foram, em geral, observadas 12 a 15 horas (T_{max}) após a administração oral. A AUC plasmática aumentou 41% e a C_{max} aumentou 31% para a administração de tafenoquina com uma refeição rica em gorduras comparadas ao estado de jejum. A biodisponibilidade absoluta da tafenoquina é desconhecida.

Distribuição

A tafenoquina é altamente ligada às proteínas plasmáticas (>99,5%) e amplamente distribuída (volume de distribuição oral aparente >1.500 L). Após a administração de doses únicas e múltiplas, as concentrações de tafenoquina no sangue total foram, em média, 67% mais altas do que os valores plasmáticos correspondentes, refletindo particionamento preferencial do fármaco nos eritrócitos.

Metabolismo

A tafenoquina é metabolizada muito lentamente, e o material relacionado ao fármaco é excretado lentamente, tanto inalterado quanto na forma de metabólitos. A tafenoquina é o principal componente circulante relacionado ao fármaco e não há metabólitos sistêmicos importantes em humanos.

Eliminação

O *clearance* da tafenoquina oral é de aproximadamente 3 L/h com base nas concentrações plasmáticas. A meia-vida terminal média é de aproximadamente 15 dias. Não foram gerados dados de eliminação definitivos em humanos, embora a eliminação lenta do material relacionado ao fármaco na urina seja evidente. Em espécies não clínicas, o material relacionado ao fármaco é eliminado lentamente tanto na urina quanto nas fezes (o que inclui alguma secreção biliar).

Populações Especiais de Pacientes

Pacientes pediátricos

A farmacocinética de tafenoquina após a administração de comprimidos para suspensão de 50 mg em bebês, crianças e adolescentes foi avaliada no estudo TAF113577. O estudo incluiu pacientes com idade entre 2 e 15 anos de idade. A modelagem farmacocinética foi realizada para prever a dose e as exposições para os pacientes por peso, incluindo a faixa etária de 6 meses à 2 anos de idade. A administração baseada no peso (50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg) de pacientes pediátricos fornece exposição comparável àquela associada à administração de uma dose única de 300 mg em adultos e adolescentes com 16 anos de idade ou mais. Com base no estudo de variação de dose TAF112582 Parte 1, a



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Kozenis® Comprimidos Revestidos

AUC mediana para a dose de tafenoquina de 300 mg em um adulto com peso de 60 kg foi estimada em 96 mcg.hr/mL (intervalo de predição (IP) de 95% de 55-162 mcg.h/mL).

Tabela 4. Exposições previstas de tafenoquina em grupos de peso.

Grupo de peso (kg)	Dose de tafenoquina (mg)	AUC _{0-∞} (mcg.h/mL) Mediana (IP 90%)
≥5 a ≤10	50	73.8 (46.9 – 117)
>10 a ≤20	100	87.5 (55.4 – 139)
>20 a ≤35	200	110.7 (70.9 – 174)
>35	300	85.7 (50.6 – 151)

Pacientes idosos (> 65 anos de idade)

Não foram conduzidos estudos formais em pacientes idosos. Em uma análise farmacocinética da população em 675 indivíduos com idade entre 15 a 79 anos, não foram observados indícios de um efeito da idade na farmacocinética da tafenoquina.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos formais para investigar o efeito do comprometimento renal na farmacocinética da tafenoquina.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos formais para investigar o efeito do comprometimento hepático na farmacocinética da tafenoquina.

Estudos de Interações Medicamentosas

A tafenoquina demonstrou inibição *in vitro* de diversas CYPs, incluindo as enzimas 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 e 3A4. Estudos clínicos não demonstraram efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos substratos de CYP1A2 (caféina), CYP2D6 (desipramina), CYP2C9 (flurbiprofeno) ou CYP3A4 (midazolam, cloroquina) após a administração oral de tafenoquina.

A tafenoquina inibiu o transporte *in vitro* da metformina através dos transportadores humanos OCT2, MATE1 e MATE2-K. Foram realizadas avaliações com basenas concentrações sistêmicas (C_{max} não ligada) de tafenoquina em doses terapêuticas, comparadas com os valores de IC₅₀ derivados dos estudos de inibição do transportador *in vitro*, foram conduzidas e indicaram um risco, embora pequeno, de interação medicamentosa com substratos de OCT2 e MATE.

A administração concomitante de tafenoquina e cloroquina no homem não resultou em interações clinicamente significativas.

A tafenoquina administrada concomitantemente com diidroartemisinina-piperaquina (comprimidos de 40 mg /320 mg administrados no Dia 1, e então novamente em 24 horas e 48 horas após a primeira dose) aumentou a exposição de tafenoquina AUC_{0-inf} 12% e C_{max} 38%. Essa alteração não foi considerada clinicamente relevante. Não houve alteração significativa na exposição à diidroartemisinina ou piperaquina.

A administração concomitante de tafenoquina com arteméter-lumefantrina (comprimidos de 20 mg/120 mg, no Dia 1, e então em 8, 24, 36, 48 e 60 horas após a primeira dose) reduziu a exposição do metabólito di-hidrotempresina de arteméter em 23% e 16% para AUC_(0-tau) e C_{max}, respectivamente. Essa alteração não foi considerada clinicamente relevante. Não houve alteração significativa na exposição à tafenoquina, lumefantrina ou arteméter.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kozenis comprimidos revestidos é contraindicado nos seguintes casos:

- Deficiência de G6PD ou status de G6PD desconhecido, devido ao risco de anemia hemolítica (ver Advertências e Precauções);
- Gravidez, devido ao risco de anemia hemolítica ao feto (ver Gravidez, em Advertências e Precauções);
- Amamentação de bebês com deficiência de G6PD ou com status G6PD desconhecido, devido ao risco de anemia hemolítica ao bebê (ver Lactação, em Advertências e Precauções);
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida à tafenoquina, a outras 8-aminoquinolinas ou a qualquer componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com deficiência da G6PD, devido ao risco de anemia hemolítica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, devido ao risco de anemia hemolítica ao feto.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes amamentando bebês com deficiência da G6PD ou com status G6PD desconhecido, devido ao risco de anemia hemolítica ao bebê.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período de lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anemia hemolítica e deficiência da G6PD

Devido ao risco de anemia hemolítica em pacientes com deficiência da G6PD ou com status de G6PD desconhecido, o teste da G6PD deve ser realizado antes da prescrição de **Kozenis comprimidos revestidos** (ver Contraindicações). Não administrar o medicamento **Kozenis comprimidos revestidos** para os pacientes com níveis da enzima G6PD <70% do normal e com status enzimático de G6PD desconhecido (ver Resultados de Eficácia). Devido às limitações dos testes da G6PD, os médicos precisam estar cientes do risco residual de hemólise e que apoio médico e acompanhamento para gerenciar o risco hemolítico devem estar disponíveis. Monitorar os pacientes para sinais ou sintomas clínicos de anemia hemolítica. Aconselhar os pacientes a procurarem cuidados médicos caso ocorram sinais de anemia hemolítica.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Kozenis® Comprimidos Revestidos

Meta-hemoglobinemia

Elevações assintomáticas na meta-hemoglobina foram observadas em estudos clínicos (ver Reações Adversas). Caso ocorram sinais ou sintomas de meta-hemoglobinemia, terapia apropriada deve ser instituída. Aconselha-se cautela nos pacientes com deficiência da meta-hemoglobina redutase dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH).

Efeitos Psiquiátricos

Reações adversas psiquiátricas leves a moderadas (ex. ansiedade, sonhos anormais) foram relatadas em estudos clínicos com **Kozenis comprimidos revestidos** (ver Reações Adversas). Embora não haja relatos de reações adversas psiquiátricas graves nos estudos clínicos após uma dose única de 300 mg, casos de depressão e psicose ocorreram após doses únicas mais altas (350 a 600 mg) de **Kozenis comprimidos revestidos**, principalmente em indivíduos com um histórico de distúrbios psiquiátricos. Distúrbios psiquiátricos graves, como psicose e depressão, têm sido associados com alguns antimaláricos de quinolina. Aconselha-se cautela ao administrar **Kozenis comprimidos revestidos** a pacientes com histórico prévio ou atual de distúrbios psiquiátricos graves.

Propriedades de longa duração da tafenoquina

Devido à longa meia-vida da tafenoquina, o início ou a duração das reações adversas potenciais podem ser atrasados por até três meses. Os pacientes devem ser orientados a buscar atenção médica em caso de reações tardias.

Gravidez e Lactação

Fertilidade

Estudos em animais não indicaram efeitos adversos de **Kozenis comprimidos revestidos** na fertilidade de machos ou fêmeas em concentrações comparáveis às alcançadas na dose humana recomendada (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo).

Gravidez

Kozenis é contraindicado na gravidez. Existe um risco de hemólise em pacientes com deficiência da G6PD e, mesmo se uma mulher grávida não apresentar deficiência da G6PD, o feto pode apresentar.

O efeito de **Kozenis comprimidos revestidos** na gravidez humana é desconhecido. Nenhuma fetotoxicidade foi observada em ratas grávidas com doses equivalentes da exposição clínica com base na comparação com a superfície corpórea. No entanto, houve um aumento de abortos em coelhas grávidas em doses equivalentes a 0,4 vezes a exposição clínica com base na comparação com a superfície corpórea.

Mulheres com potencial de engravidar devem realizar um teste de gravidez antes do início do tratamento com **Kozenis comprimidos revestidos** e evitar engravidar por 3 meses após receber **Kozenis comprimidos revestidos**.

Lactação

Não se sabe se **Kozenis comprimidos revestidos** é excretado no leite humano. **Kozenis comprimidos revestidos** não deve ser usado durante a amamentação quando o bebê tem deficiência da G6PD ou se o status for desconhecido, uma vez que pode ocorrer anemia hemolítica (ver Contraindicações).

Kozenis comprimidos revestidos deve ser usado em uma mãe lactante somente se o benefício esperado justificar o risco para o bebê que não tenha deficiência da G6PD. Deve-se considerar a longa meia-vida da tafenoquina, uma vez que o fármaco pode estar presente na circulação sistêmica por 3 meses após o tratamento com **Kozenis comprimidos revestidos** (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período de lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Categoria D de risco na gravidez.

A tafenoquina é contraindicada durante a gravidez, pois pode causar hemólise no feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Capacidade de realizar tarefas que requerem habilidades motoras, cognitivas ou de julgamento

Não foram realizados estudos para investigar o efeito de **Kozenis comprimidos revestidos** na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não é previsto um efeito prejudicial nessas atividades a partir da farmacologia de **Kozenis comprimidos revestidos**. Deve-se ter em mente a condição clínica do paciente e o perfil de eventos adversos de **Kozenis comprimidos revestidos** ao considerar a capacidade do paciente de realizar tarefas que requerem habilidades motoras, cognitivas ou de julgamento.

Carcinogênese/mutagênese

Estudos de carcinogenicidade oral de dois anos foram conduzidos em ratos e camundongos. A tafenoquina não foi carcinogênica em camundongos, mas foi carcinogênica em ratos, induzindo um aumento na incidência de tumores de células renais e hiperplasia em machos tratados com doses altas (2 mg/kg/dia) e doses médias (1 mg/kg/dia) comparados aos controles (AUC_{0-8 semanas} normalizada equivalente a 5,0 e 2,4 vezes a dose humana por AUC_{0-∞} com base em uma dose única de 300 mg, respectivamente). Dado a administração de dose única da tafenoquina, esses achados não são considerados representativos de um risco de carcinogenicidade em humanos.

A tafenoquina não foi mutagênica nos testes de mutação bacteriana de Ames, ensaios de linfoma em camundongos ou em um estudo de micronúcleo em ratos.

Toxicologia Reprodutiva

Em um estudo de fertilidade em ratos, a tafenoquina foi administrada por via oral em doses de 1,5, 5 e 15 mg/kg/dia (até cerca de 0,5 vezes a dose humana, com base em comparações da área de superfície corporal) a machos por pelo menos 67 dias, incluindo 29 dias antes do acasalamento, e a fêmeas desde 15 dias antes do acasalamento até o início da gravidez. Na dose de 15 mg/kg/dia, na presença de toxicidade materna, foi observada redução na fertilidade em ratas; o número de corpos lúteos e, assim, o número de implantações e o número de fetos viáveis foram aproximadamente 18% mais baixos do que nos controles.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Kozenis® Comprimidos Revestidos

A tafenoquina administrada por via oral a ratas prenhes durante a organogênese em doses de 3, 10 ou 30 mg/kg/dia produziu toxicidade materna (redução do ganho de peso corporal, esplenomegalia e redução da ingestão de alimentos) a ≥ 10 mg/kg/dia em ratas, mas não foi observada fetotoxicidade em doses altas (equivalente à exposição clínica com base em comparações da área de superfície corporal).

A tafenoquina resultou em abortos relacionados à dose quando administrada por via oral a coelhas prenhes durante a organogênese (Dias 6 a 18 da gestação) em doses de 7 mg/kg (cerca de 0,4 vezes a exposição clínica com base em comparações da área de superfície corporal) e acima. Contudo, doses maiores do que 7 mg/kg também foram associadas com toxicidade materna (mortalidade e redução do ganho de peso corporal). Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, 18 mg/kg/dia (equivalente a cerca de 0,6 vezes a dose clínica com base em comparações da área de superfície corporal) administrados ao longo da gravidez e lactação produziram toxicidade materna e diminuíram o ganho de peso da prole (não observado na maturidade) associados com um atraso na abertura dos olhos e diminuição da atividade motora. Não se sabe se a tafenoquina atravessa a placenta.

Toxicologia e/ou farmacologia em animais

A tafenoquina foi avaliada em estudos de toxicidade de doses repetidas de até 13 semanas de duração em camundongos CD-1, 26 semanas em ratos Sprague Dawley, 52 semanas em cães beagle e em um estudo de PK em macacos rhesus. Os principais achados foram de toxicidade hematológica (ex., redução da hemoglobina, aumento da meta-hemoglobina), pulmonar (ex., aumento nos números de macrófagos espumosos e presença de material eosinofílico nos alvéolos), hepática (ex., aumento do peso do fígado, inflamação subaguda) e renal (ex., lesões renais tubulares). A maioria desses efeitos foi dependente da dose e da duração e reversível com a interrupção do tratamento. O risco de toxicidade clinicamente relevante fora do risco conhecido de efeitos hematológicos associado com 8-aminoquinolinas é baixo, considerando a administração de dose única de tafenoquina.

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Kozenis comprimidos revestidos é um inibidor dos transportadores humanos, OCT2 e MATE, *in vitro*, potencialmente resultando em um aumento da exposição a seus substratos (ex., dofetilida) (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). Há um pequeno risco de acidose láctica devido à exposição secundária à metformina aumentada pelo bloqueio desses transportadores. Portanto, deve-se ter cautela com a metformina. Fármacos com um índice terapêutico estreito, que são substratos dos transportadores renais, OCT2 e MATE, não devem ser coadministrados (ex. fenformina, buformina, dofetilida, procainamida e pilsicainida).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da umidade. O prazo de validade é de 60 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimidos revestidos em formato de cápsula, rosas, lisos em um lado e gravados com 'GS J11' no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Todos os pacientes devem ser testados para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) antes da prescrição de **Kozenis comprimidos revestidos** (ver Contraindicações e Advertências e Precauções).

Kozenis comprimidos revestidos deve ser concomitantemente administrado com cloroquina no primeiro ou segundo dia da administração de cloroquina.

Kozenis comprimidos revestidos deve ser administrado com alimentos para aumentar a absorção sistêmica (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

No caso de vômito dentro de 60 minutos após a administração, uma dose repetida deve ser administrada. Pacientes pediátricos devem ser monitorados quanto a vômitos (ou por cuspir sua dose) (ver Reações Adversas). Essa administração repetida não deve ser feita mais de uma vez e não é recomendada se ocorrer vômito 60 minutos ou mais após a administração inicial.

Não há dados sobre o retratamento subsequente da infecção recorrente por *P. vivax* com **Kozenis comprimidos revestidos** após a administração inicial.

O uso concomitante de **Kozenis comprimidos revestidos** com dihidroartemisinina-piperaquina não é recomendado (consulte Resultados de Eficácia). A eficácia e segurança da tafenoquina com outros antimaláricos que não a cloroquina não foram estabelecidas.

Posologia Adultos, Adolescentes e crianças pesando acima de 35 Kg

Uma dose única de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg de tafenoquina) é recomendada.

Idosos (65 anos ou mais)

Os dados disponíveis sobre o uso de **Kozenis comprimidos revestidos** em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos são limitados. No entanto, não há evidências de que pacientes idosos necessitem de uma dose diferente dos pacientes adultos mais jovens (ver Características Farmacológicas).



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Kozenis® Comprimidos Revestidos

Insuficiência Renal

Kozenis comprimidos revestidos não foi estudado em pacientes com comprometimento renal.

Insuficiência Hepática

Kozenis comprimidos revestidos não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de Estudos Clínicos

O perfil de reações adversas ao medicamento em pacientes com 16 anos de idade ou acima foi avaliado em 3 estudos (TAF112582 (Partes 1 e 2) e TAF116564) randomizados e duplo-cegos, que incluíram um total de 483 pacientes tratados com 300 mg de tafenoquina em uma dose oral única coadministrada com cloroquina de base. Todos os indivíduos receberam fosfato de cloroquina (base livre de 600 mg nos Dias 1 e 2 com base livre de 300 mg no Dia 3) para tratar a infecção aguda.

Dois desses estudos foram controlados por placebo e o terceiro foi um estudo controlado por ativo. O perfil de segurança também foi informado por estudos clínicos de suporte, alguns dos quais incluíram voluntários saudáveis que receberam a dose indicada. No programa de desenvolvimento clínico que suportou a aprovação de uma dose única de 300 mg, um total de 810 indivíduos recebeu uma dose única de tafenoquina de 300 mg (>4.000 indivíduos receberam **Kozenis**, incluindo outras doses ou regimes).

As reações adversas são listadas abaixo por frequência:

Reações muito comuns (>1/10): vômito (em crianças).

Reações comuns (>1/100 e <1/10): redução da hemoglobina, elevação da meta-hemoglobina, insônia, cefaleia, tontura, náuseas, vômitos (em adultos) e aumento da creatinina no sangue.

Reações incomuns (>1/1000 e <1/100): ansiedade, sonolência, fotofobia, ceratopatia do vórtice, aumento da alanina aminotransferase.

Reações raras (>1/10000 e <1/1000): reações de hipersensibilidade (ex. angioedema), sonhos anormais, urticária.

População pediátrica

Com base nos dados do estudo TAF113577 (n=60), em pacientes pediátricos com pelo menos 2 anos (pesando pelo menos 5 kg) a 15 anos de idade, não houve tipos adicionais de reações adversas além das observadas na população adulta. No entanto, vômito foi relatado em 20% (12/60) dos pacientes que receberam as doses recomendadas de comprimidos de 150 mg ou comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. Desses pacientes, 5 vomitaram e 2 cuspiram a medicação dentro de 60 minutos após a administração, exigindo uma nova administração.

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Hemólise e meta-hemoglobinemia podem ser observadas no caso de superdose.

Tratamento

Não há tratamento específico para superdose com **Kozenis comprimidos revestidos**. Em caso de superdose, o paciente deve receber tratamento de suporte com monitoramento apropriado, conforme necessário.

O tratamento adicional deve ser conforme clinicamente indicado ou recomendado pelo centro nacional de intoxicações, quando disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0343

Produzido por: Piramal Pharma Limited
Plot No. 67-70, Sector-II
Pithampur
Dhar District 454 775
Madhya Pradesh
Índia

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

L2216_kozenis_com_rev_GDS04



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde
Kozenis® Comprimidos Revestidos



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
15/10/2020	3572309/20-2	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2018	0868502/18-9	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	29/10/2019	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 02
29/10/2020	3783875/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas III – Dizeres Legais VP 4. O que devo saber antes de utilizar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III – Dizeres Legais	VP e VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 02
17/06/2021	2350533/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/05/2021	2099335/21-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	31/05/2021	III – Dizeres Legais	VP e VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 02
23/05/2022	4193983/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/03/2020	0686790/20-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	04/05/2022	VPS 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar VP 4. O que devo saber antes de utilizar este medicamento 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 02
20/07/2023	0753713/23-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/10/2021	4265537/21-4	11119 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação de uso	26/06/2023	VPS I - Identificação do medicamento 1.Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas III – Dizeres Legais VP I – Identif. do medicamento 1. Para que este medicamento é indicado? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar? III – Dizeres Legais	VP e VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 02

28/08/2023	0909703/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/05/2021	1719323/21-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	09/08/2023	<u>VPS</u> 3. Características Farmacológicas	VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 02
08/01/2025	0024414/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/01/2025	0024414/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/01/2025	<u>VPS</u> 5. Advertências e Precauções III - Dizeres legais <u>VP</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? III - Dizeres legais	VP e VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 02
26/08/2025	Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/08/2025	Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/08/2025	<u>VPS</u> 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções <u>VP</u> 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 02