

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 16 ANOS

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 é indicado para a cura radical (prevenção de recidiva) de malária por *Plasmodium vivax*, em pacientes com 16 anos de idade ou mais que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda por *P. vivax* (ver Posologia e Modo de Usar).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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/µL, 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, permanecendo 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.

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 *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%]).

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 esquizotocida 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 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.

Comprometimento Renal

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

Comprometimento Hepático

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. Avaliações baseadas nas concentrações sistêmicas (C_{\max} não ligada) da tafenoquina em doses terapêuticas, comparadas com os valores de IC_{50} derivados dos estudos de inibição do transportador *in vitro*, foram conduzidas e indicaram um risco potencial de interação medicamentosa com substratos de OCT2 e MATE, embora pequeno.

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

A tafenoquina administrada concomitantemente com di-hidroartemisinina-piperaquina (40 mg /320 mg como tetra-hidrato ao dia por 3 dias) 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 di-hidroartemisinina ou piperaquina.



A administração concomitante de tafenoquina com arteméter-lumefantrina (20 mg/120 mg ao dia por 1 dia, seguido por duas vezes ao dia por 2 dias) reduziu a exposição do metabólito di-hidrotempressina de arteméter em 23% e 16% para $AUC_{(0-\tau)}$ e $C_{máx}$, respectivamente. Essa alteração não foi considerada clinicamente relevante. Não houve alteração significativa na exposição à tafenoquina, lumefantrina ou arteméter.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kozenis 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.

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** (ver Contraindicações). Não administrar o medicamento **Kozenis** 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.

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** (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**, 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** 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** 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** 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.

Lactação

Não se sabe se **Kozenis** é excretado no leite humano. **Kozenis** 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 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** (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

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** na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não é previsto um efeito prejudicial nessas atividades a partir da farmacologia de **Kozenis**. Deve-se ter em mente a condição clínica do paciente e o perfil de eventos adversos de **Kozenis** 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.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Kozenis 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 24 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** (ver Contraindicações e Advertências e Precauções).

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

Kozenis deve ser administrado com alimentos para aumentar a absorção sistêmica e para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

No caso de vômito dentro de 60 minutos após a administração, uma dose repetida deve ser administrada. Essa administração repetida não deve ser feita mais de uma vez.

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



Não há dados sobre a coadministração de **Kozenis** com agentes antimaláricos, além da cloroquina, em pacientes com infecção aguda por *P. vivax*.

Populações

Adultos e Adolescentes (16 anos ou mais)

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

Crianças e Adolescentes (até 16 anos de idade)

A segurança e eficácia de **Kozenis** não foram estabelecidas em crianças com menos de 16 anos de idade.

Idosos (65 anos ou mais)

Os dados disponíveis sobre o uso de **Kozenis** em pacientes com 65 anos de idade ou mais são limitados.

Comprometimento Renal

Kozenis não foi estudado em pacientes com comprometimento renal.

Comprometimento Hepático

Kozenis 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 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 global, 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 comuns (>1/100 e <1/10): redução da hemoglobina, elevação da meta-hemoglobina, insônia, cefaleia, tontura, náuseas, vômitos 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.

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**. 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

M.S: 1.0107.0343

Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite
CRF-RJ N° 16435

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

L1392_kozenis_com_rev_GDS02

**Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde
Kozenis**



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/10/2020.





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 16 ANOS

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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Kozenis é indicado para eliminar certas formas de malária (especificamente *Plasmodium vivax*) e ajuda a prevenir seu retorno. É administrado com outro medicamento (cloroquina), que trata o estágio agudo (no sangue) da malária.

Você deve obter aconselhamento médico sobre quais medicamentos antimaláricos usar. Você deve perguntar ao seu médico ou farmacêutico se **Kozenis** é adequado para o tipo de malária a ser tratado.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Kozenis contém um medicamento chamado tafenoquina. Ele pertence a um grupo de medicamentos chamados antimaláricos. Os antimaláricos podem ser tomados em certas partes do mundo para ajudar a prevenir ou tratar a malária. Esta é uma doença grave que se dissemina por mosquitos infectados.

Kozenis é usado para eliminar certas formas da malária (especificamente por *Plasmodium vivax*) e ajuda a prevenir que ela volte. É administrado junto com outro medicamento (cloroquina) que trata o estágio agudo (sanguíneo) da malária.

Você deve buscar orientação médica sobre qual medicamento antimalárico tomar. Você deve perguntar ao médico ou farmacêutico se **Kozenis** é adequado para o tipo de malária a ser tratado.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não tome **Kozenis** se você:

- tiver uma condição chamada deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (às vezes conhecida como favismo);
- não souber o seu status de G6PD ou não tiver feito um exame de sangue para deficiência da G6PD, devido ao risco de anemia hemolítica;
- souber ou suspeitar que esteja grávida (ver Gravidez e Amamentação, em O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO), devido ao risco de anemia hemolítica ao feto;
- estiver amamentando um bebê que tem deficiência de G6PD ou que não realizou um exame para isso, devido ao risco de anemia hemolítica ao bebê (ver Gravidez e Amamentação, em O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO);
- já tiver tido uma hipersensibilidade (reação alérgica) à tafenoquina ou a uma medicação semelhante chamada primaquina ou a um dos componentes da fórmula.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Anemia hemolítica e deficiência de G6PD

Como **Kozenis** pode causar uma destruição dos glóbulos vermelhos na corrente sanguínea (hemólise) em pessoas com deficiência de G6PD, um teste de triagem deve ser feito antes de tomar **Kozenis**. Seu médico deve solicitar esse exame de sangue para ver se você tem deficiência de G6PD antes do tratamento com **Kozenis**. Após tomar **Kozenis**, entre em contato com seu médico caso desenvolva sintomas de anemia hemolítica (uma condição na qual os glóbulos vermelhos são destruídos e removidos da corrente sanguínea antes do tempo normal). Os sintomas de anemia hemolítica incluem escurecimento da urina, tontura, confusão, cansaço ou falta de ar.

Kozenis permanece no corpo por até 3 meses. Entre em contato com o seu médico se ocorrerem reações adversas durante este tempo.

Procure ajuda médica imediatamente se você apresentar esses sintomas.

Meta-hemoglobinemia (aumento nos níveis de meta-hemoglobina no sangue)

Elevações assintomáticas na meta-hemoglobina no sangue foram observadas em estudos clínicos (ver **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**). Os sinais ou sintomas de meta-hemoglobina podem incluir: escurecimento da urina, coloração azulada da pele, tipicamente começando pelos lábios, tontura, confusão, vertigem (tipo de tontura em que há perda do equilíbrio corporal) cansaço ou falta de ar.

Procure seu médico imediatamente caso apresente algum desses sintomas.

Efeitos Psiquiátricos

Reações adversas psiquiátricas autolimitantes leves a moderadas (ex. ansiedade, sonhos anormais) foram relatadas em estudos clínicos com **Kozenis**. Aconselha-se cautela ao administrar **Kozenis** a pacientes com histórico prévio ou atual de distúrbios psiquiátricos graves.

Gravidez e Amamentação

Não tome **Kozenis** se você estiver grávida.

Informe seu médico se você estiver grávida ou planejando engravidar.

Você deve evitar engravidar por pelo menos 3 meses após tomar **Kozenis**.

Se você engravidar dentro de 3 meses após tomar uma dose de **Kozenis**, informe o seu médico.

Não tome **Kozenis** se estiver amamentando um bebê que tenha deficiência de G6PD ou que não tenha sido realizado um teste para isso.

Não se sabe se os ingredientes de **Kozenis** podem passar para o leite materno. Verifique com seu médico se você planeja amamentar, mesmo se você souber que seu filho não tem deficiência de G6PD.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não é previsto um efeito prejudicial nessas atividades com o uso de **Kozenis**. Seu médico levará em conta sua condição clínica e o perfil de reações adversas de **Kozenis** para avaliar sua capacidade de executar tarefas que exijam julgamentos, habilidades cognitivas ou motoras.

Populações especiais

Ver Populações Especiais em **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Interações Medicamentosas e com Alimentos

Kozenis deve ser usado com cautela em associação com a metformina, utilizada no tratamento do diabetes.

Informe o seu médico ou farmacêutico sobre todos os medicamentos que você toma, incluindo medicamentos de venda livre e prescrição, vitaminas e suplementos fitoterápicos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.



Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da umidade.

Número de 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Todos os pacientes devem ser testados para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) antes da prescrição de **Kozenis**.

Kozenis é administrado no primeiro ou segundo dia de um curso de cloroquina, que é outro medicamento para malária.

Kozenis deve ser tomado com uma refeição para assegurar que a quantidade correta de medicamento seja absorvida e para diminuir a dor de estômago.

Posologia

Adultos e Adolescentes (16 anos ou mais)

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

Crianças e Adolescentes (até 16 anos de idade)

A segurança e eficácia de **Kozenis** não foram estabelecidas em crianças com menos de 16 anos de idade.

Idosos (65 anos ou mais)

Os dados disponíveis sobre o uso de **Kozenis** em pacientes com 65 anos de idade ou mais são limitados.

Comprometimento Renal (dos rins)

Kozenis não foi estudado em pacientes com comprometimento renal.

Comprometimento Hepático (do fígado)

Kozenis não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Kozenis é administrado como uma dose única de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg de tafenoquina). Portanto, este item não é aplicável.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas a seguir foram identificadas em estudos clínicos realizados com **Kozenis**:



Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): redução de hemoglobina no sangue, aumento de meta-hemoglobina no sangue, dificuldade para dormir, dor de cabeça, tontura, náuseas, vômitos, aumento das enzimas do fígado e aumento da creatinina no sangue.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): ansiedade, sensação de sonolência, sensibilidade desconfortável à luz e ceratopatia do vórtice (efeitos na parte do seu olho chamada córnea que podem causar alterações na sua visão).

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas graves (ex. angioedema) e sonhos anormais.

Informe o seu médico ou farmacêutico se qualquer um dos efeitos colaterais listados se tornar grave ou **incômodo**, ou se você notar quaisquer efeitos colaterais não listados nesta bula.

Condições que você deve observar:

Destruição de células vermelhas do sangue (Anemia hemolítica)

Sinais ou sintomas podem incluir:

- escurecimento da urina;
- tontura ou confusão;
- cansaço ou falta de ar.

Procure ajuda médica imediatamente se você apresentar esses sintomas.

Reações alérgicas severas. São raras em pessoas que tomam **Kozenis**. Os sinais incluem:

- erupção cutânea com elevação da pele e coceira (urticária);
- inchaço, às vezes do rosto ou da boca (angioedema), causando dificuldade para respirar;
- colapso ou perda de consciência.

Procure ajuda médica imediatamente se você apresentar esses sintomas.

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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Sinais e sintomas

Anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD e meta-hemoglobinemia podem ser observadas no caso de superdose.

Tratamento

Não há tratamento específico para superdose de **Kozenis**. Em caso de superdose, o médico irá indicar o melhor tratamento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1. 0107.0343

Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite

CRF-RJ N° 16435

Fabricado por: Piramal Enterprises Limited

Plot No. 67-70, Sector-II

Pithampur

Dhar District 454 775

Madhya Pradesh

Modelo de texto de bula – Pacientes
Kozenis



Índia

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

L1392_kozenis_com_rev_GDS02

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/10/2020.

