



## KOZENIS

Tafenoquine

### ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

KOZENIS

### ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาคำคัญ

ในยาแต่ละเม็ดประกอบด้วย tafenoquine succinate 188.2 มก. (เทียบเท่ากับ tafenoquine 150 มก.)

### ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มรูปแคปซูล สีชมพู มีตัวอักษร 'GS J11' อยู่ด้านหนึ่งของเม็ดยา

### คุณสมบัติทางคลินิก

#### ข้อบ่งใช้ในการรักษา

KOZENIS เมื่อใช้ร่วมกับ chloroquine มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษามาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *Plasmodium vivax* ให้หายขาด (ป้องกันการกลับมาของโรค) ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปี ขึ้นไป ที่กำลังได้รับยาด้านมาลาเรียที่เหมาะสมสำหรับเชื้อ *P. vivax* (โปรดคูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

#### ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ G6PD  $\geq 70\%$  หรือ  $\geq 6$  IU/gHb จากการตรวจวัดเชิงปริมาณเท่านั้น

ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการทดสอบภาวะพร่อง glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) ก่อนที่จะสั่งจ่าย KOZENIS (โปรดคูหัวข้อ ข้อห้ามใช้ และ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ก่อนใช้ยา tafenoquine ในผู้หญิงที่มีความเป็นไปได้ที่จะตั้งครรภ์ ควรมีการคัดกรองและงดใช้ยาในสตรีมีครรภ์ (โปรดคูหัวข้อ ข้อห้ามใช้ และ การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร)

ควรให้ KOZENIS ร่วมกับ chloroquine ในวันแรกหรือวันที่สองของการให้ยา chloroquine

ควรรับประทาน KOZENIS พร้อมอาหารเพื่อเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนของร่างกาย (โปรดดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ควรให้ยาซ้ำอีกครั้งในกรณีที่เกิดการอาเจียนภายใน 60 นาทีหลังจากรับประทานยา แต่ไม่ควรให้ยาซ้ำมากกว่า 1 ครั้ง

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาด้วย KOZENIS ซ้ำอีกครั้งในภายหลังสำหรับการกำเริบของการติดเชื้อ *P. vivax* หลังจากการให้ยาในตอนแรก

ไม่แนะนำให้ใช้ KOZENIS ร่วมกับยา dihydroartemisinin-piperaquine (โปรดดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก)

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา KOZENIS กับยาด้านมาลาเรียอื่น นอกเหนือจาก chloroquine ควรคำนึงถึงคำแนะนำอย่างเป็นทางการของการใช้ผลิตภัณฑ์ยาด้านมาลาเรียอย่างเหมาะสมในท้องถิ่นที่ไม่แนะนำให้ใช้ chloroquine

### กลุ่มผู้ป่วย

#### ผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป)

ขนาดยาแนะนำ คือ 300 มก. ครั้งเดียว (KOZENIS ขนาด 150 มก. 2 เม็ด) ในวันแรกหรือวันที่สองของคอร์ส การให้ยา chloroquine 3 วัน

#### เด็กและวัยรุ่น (อายุไม่เกิน 16 ปี)

ยังไม่มีข้อมูลยืนยันถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ KOZENIS ในเด็กและวัยรุ่นอายุน้อยกว่า 16 ปี

#### ผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป)

ข้อมูลการใช้ KOZENIS ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปมีอยู่อย่างจำกัด อย่างไรก็ตาม ไม่มีหลักฐานว่าผู้ป่วยสูงอายุต้องใช้ขนาดยาต่างจากผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่า (โปรดดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

#### ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึง KOZENIS ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ไม่น่าจะมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องเนื่องจากการบริหารยา KOZENIS เป็นแบบให้เพียงครั้งเดียว

#### ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึง KOZENIS ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง ไม่น่าจะมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องเนื่องจากการบริหารยา KOZENIS เป็นแบบให้เพียงครั้งเดียว

### ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ KOZENIS ในกรณีต่อไปนี้:

- ภาวะพร่อง G6PD หรือไม่ทราบสถานะของภาวะ G6PD (*โปรดดูหัวข้อ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา*)
- สตรีมีครรภ์ (*โปรดดูหัวข้อ สตรีมีครรภ์*)
- สตรีระหว่างให้นมบุตรที่มีภาวะพร่อง G6PD หรือไม่ทราบสถานะของภาวะพร่อง G6PD ของทารก (*โปรดดูหัวข้อ สตรีระหว่างให้นมบุตร*)
- ผู้ป่วยที่ทราบว่ามีการใช้ยาอื่น ๆ ในกลุ่ม 8-aminoquinoline หรือส่วนประกอบใดๆ ของสูตรยา KOZENIS

### คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

#### ภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกและภาวะพร่อง G6PD

ต้องทำการทดสอบภาวะพร่อง G6PD ก่อนที่จะสั่งจ่ายยา KOZENIS เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง G6PD หรือไม่ทราบสถานะของภาวะ G6PD (*โปรดดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้*) ระวังการให้ KOZENIS แก่ผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ G6PD น้อยกว่า 70% ของค่าปกติ (*โปรดดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก*) ควรเฝ้าระวังผู้ป่วยสำหรับอาการหรืออาการแสดงทางคลินิกของภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก ควรแนะนำให้ผู้ป่วยไปพบแพทย์หากมีอาการของภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกเกิดขึ้น

#### ภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง (Methaemoglobinaemia)

พบการเพิ่มขึ้นของเมทฮีโมโกลบิน โดยไม่มีอาการแสดงในการศึกษาทางคลินิก (*โปรดดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์*) ควรเริ่มให้การรักษาคตามความเหมาะสมหากเกิดอาการหรืออาการแสดงของภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง แนะนำให้ใช้ความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)-dependent methaemoglobin reductase

#### ผลทางจิตประสาท

มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (เช่น วิดกกังวล ผันผิดปกติ) ในการศึกษาทางคลินิกของ KOZENIS (*โปรดดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์*) แม้ว่าจะไม่มีรายงานของอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาทที่รุนแรงในการศึกษาทางคลินิกหลังการให้ยาขนาด 300 มก. ครั้งเดียว แต่มีกรณีของภาวะซึมเศร้าและโรคจิตเกิดขึ้นหลังการให้ KOZENIS ขนาดที่สูงขึ้นครั้งเดียว (350-600 มก.) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นในอาสาสมัครที่มีประวัติของความผิดปกติทางจิตประสาทมาก่อน ความผิดปกติทางจิตประสาทอย่างรุนแรง เช่น โรคจิตและภาวะซึมเศร้า มีความเกี่ยวข้องกับยาด้านมาลาเรียกลุ่ม quinoline

บางตัว แนะนำให้ใช้ความระมัดระวังเมื่อให้ KOZENIS แก่ผู้ป่วยที่กำลังเป็นหรือมีประวัติเคยเกิด ความผิดปกติทางจิตประสาทอย่างรุนแรง ควรประเมินผลประโยชน์-ความเสี่ยงที่จะได้รับในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากยา tafenoquine มีค่าครึ่งชีวิตยาว (15 วัน) ผลทางจิตประสาทและปฏิกิริยาภูมิไวเกิน อาจมีการเกิด (onset) และ/หรือ ระยะเวลา (duration) ที่ล่าช้าได้

### **คุณสมบัติการออกฤทธิ์นานของ tafenoquine**

เนื่องจากยา tafenoquine มีค่าครึ่งชีวิตยาว การเกิด (onset) และ/หรือ ระยะเวลา (duration) ของอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น อาจล่าช้าได้ถึงสามเดือน แนะนำให้ผู้ป่วยติดต่อแพทย์หากมีอาการเกิดขึ้น

### **อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ**

ในการศึกษา *in vitro* KOZENIS เป็นตัวยับยั้งของ transporter OCT2 และ MATE ของมนุษย์ซึ่งมีความเป็นไปได้ที่จะส่งผลให้ปริมาณในระบบไหลเวียนของ substrate ของสารเหล่านี้ (เช่น dofetilide) เพิ่มขึ้น (โปรดดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) มีความเสี่ยงเล็กน้อยที่จะเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณในระบบไหลเวียนของ metformin จากการขัดขวาง transporter เหล่านี้ ดังนั้นจึงควรใช้ยาร่วมกับ metformin อย่างระมัดระวัง ไม่ควรให้ยานี้ร่วมกับยาที่มีดัชนีการรักษาแคบที่เป็น substrate ของ renal transporter OCT2 และ MATE (เช่น phenformin, buformin, dofetilide, procainamide และ pilsicainide)

### **การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร**

#### **การเจริญพันธุ์**

การศึกษาในสัตว์บ่งชี้ว่าไม่มีผลไม่พึงประสงค์ของ KOZENIS ต่อการเจริญพันธุ์ของสัตว์เพศผู้หรือเมียที่ความเข้มข้นที่เทียบได้กับความเข้มข้นที่ได้จากขนาดยาที่แนะนำของมนุษย์ (โปรดดูหัวข้อ ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

#### **การตั้งครรภ์**

##### **Pregnancy category C**

ห้ามใช้ KOZENIS ในระหว่างตั้งครรภ์ มีความเสี่ยงที่จะเกิดเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง G6PD และถึงแม้ว่าสตรีที่ตั้งครรภ์จะไม่มีภาวะพร่อง G6PD แต่ทารกในครรภ์ (foetus) อาจมีภาวะนี้ได้ ยังไม่ทราบถึงผลของ KOZENIS ต่อการตั้งครรภ์ของมนุษย์ ไม่พบภาวะพิษต่อลูกในท้อง (fetotoxicity) ในหนูแรทที่ตั้งท้องเมื่อให้ขนาดยาที่เท่ากับที่ใช้ทางคลินิกโดยเปรียบเทียบจากพื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface area) อย่างไรก็ตามพบว่าเกิดการแท้งลูกเพิ่มขึ้นในกระต่ายที่ตั้งท้องเมื่อให้ขนาดยา 0.4 เท่าของ

ขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกโดยเปรียบเทียบจากพื้นที่ผิวของร่างกาย(โปรดดูหัวข้อ ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

ผู้หญิงที่มีความเป็นไปได้ที่จะตั้งครรภ์ควรทำการทดสอบการตั้งครรภ์ก่อนที่จะเริ่มต้นการรักษาด้วย KOZENIS และหลีกเลี่ยงที่จะตั้งครรภ์เป็นเวลานาน 3 เดือน หลังการรับประทานยา KOZENIS

### การให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่ายานี้ถูกขับออกมาในน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ไม่ควรใช้ KOZENIS ในระหว่างการให้นมบุตรเมื่อทารกมีภาวะพร่อง G6PD หรือไม่ทราบสถานะของภาวะพร่อง G6PD เนื่องจากอาจเกิดภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก (โปรดดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้)

ควรใช้ KOZENIS ในสตรีที่ให้นมบุตรเฉพาะเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับคุ้มกับความเสี่ยงต่อทารกที่ไม่มีภาวะพร่อง G6PD ควรคำนึงถึงค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานของ tafenoquine เนื่องจากยาอาจจะยังคงอยู่ในระบบไหลเวียนได้นานถึง 3 เดือน หลังการรักษาด้วย KOZENIS (โปรดดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

### ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของ KOZENIS ต่อความสามารถในการขับขี่หรือการทำงานกับเครื่องจักรกล จากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ KOZENIS ไม่คาดว่าจะมีผลที่เป็นอันตรายต่อกิจกรรมเช่นนี้ ควรคำนึงถึงสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยและลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ของ KOZENIS เมื่อพิจารณาถึงความสามารถของผู้ป่วยในการทำงานที่ต้องใช้ทักษะในการตัดสินใจ การเคลื่อนไหว หรือการเรียนรู้

### อาการไม่พึงประสงค์

#### ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

มีการประเมินรูปแบบอาการไม่พึงประสงค์ของยาในการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, double-blind 3 การศึกษา ซึ่งรวมผู้ป่วยทั้งหมด 483 ราย ที่ได้รับ tafenoquine 300 มก. โดยการรับประทานครั้งเดียวร่วมกับ chloroquine phosphate (600 มก., 600 มก., 300 มก. ในวันที่ 1 ถึง 3 ตามลำดับ) จากการศึกษาเหล่านี้มี 2 การศึกษาเป็นแบบ placebo-controlled และการศึกษาที่ 3 เป็นแบบ active-controlled รูปแบบความปลอดภัยยังได้จากการศึกษาสนับสนุนทางคลินิกซึ่งบางการศึกษามีอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับขนาดยาที่ระบุเข้าด้วยกัน ในโปรแกรมพัฒนาการศึกษาทางคลินิกโดยรวม มีอาสาสมัครทั้งหมด 810 ราย ได้รับ tafenoquine 300 มก. ครั้งเดียว (อาสาสมัครมากกว่า 4,000 ราย ได้รับ KOZENIS รวมถึงได้รับในขนาดอื่นหรือแผนการรักษาอื่น)

อาการไม่พึงประสงค์ด้านล่างนี้เรียงตามระบบอวัยวะของร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA และความถี่ของการเกิด

กลุ่มความถี่ที่ใช้ คือ

พบบ่อยมาก  $\geq 1$  ใน 10

พบบ่อย  $\geq 1$  ใน 100 และ  $< 1$  ใน 10

พบบ่อย  $\geq 1$  ใน 1,000 และ  $< 1$  ใน 100

พบน้อย  $< 1$  ใน 1,000

กลุ่มระบบอวัยวะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อย	พบบ่อย	พบน้อย
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง		ฮีโมโกลบินลดลง เมทฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น		
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน				ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (เช่น ลมพิษ angioedema)
ความผิดปกติทางจิตประสาท		นอนไม่หลับ	วิตกกังวล	ฝันผิดปกติ
ความผิดปกติของระบบประสาท		ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ	ง่วงซึม	
ความผิดปกติของตา			ตาแพ้แสง Vortex keratopathy	
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้		คลื่นไส้ อาเจียน		
ความผิดปกติของตับและน้ำดี			เอนไซม์ Alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น	
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ		ครีอะตินีนในเลือดเพิ่มขึ้น		

การได้รับยาเกินขนาด

อาจพบภาวะเม็ดเลือดแดงแตก และภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงจากการได้รับยาเกินขนาด  
ยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการได้รับ KOZENIS เกินขนาด หากเกิดการได้รับยาเกินขนาดขึ้น  
ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการติดตามอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น  
การรักษาเพิ่มเติมควรเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำของศูนย์พิษวิทยาของประเทศที่มี

### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

##### กลไกการออกฤทธิ์

ตัวยา 8-aminoquinoline ใน KOZENIS กำจัดเชื้อ *P. vivax* ในเซลล์ตับ ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค  
มาลาเรีย ยังไม่ทราบ โมเลกุลที่เป็นเป้าหมายของ tafenoquine

##### จูลชีวิทยา

KOZENIS ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อมาลาเรียที่เป็น schizont (schizontocidal) ต่อสายพันธุ์ *Plasmodium vivax* ใน  
แบบจำลองในสัตว์

##### การตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

KOZENIS ไม่ทำให้ช่วง QT ยาวนานขึ้นในขนาดที่มีความเกี่ยวข้องกับทางคลินิกที่ขนาดยารวม 1200 มก. (400  
มก./วัน เป็นเวลานาน 3 วัน ซึ่งเป็น 4 เท่าของขนาดยาแนะนำสูงสุด)

#### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

##### การดูดซึม

โดยทั่วไปจะพบความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาที่ 12 ถึง 15 ชม. หลังการรับประทาน ค่า AUC ในพลาสมา  
เพิ่มขึ้น 41% และค่าความเข้มข้นสูงสุดเพิ่มขึ้น 31% สำหรับ tafenoquine ที่ให้พร้อมกับการที่มีไขมันสูง  
เมื่อเปรียบเทียบกับขณะท้องว่าง

##### การกระจายยา

Tafenoquine จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง (>99.5%) และมีการกระจายอย่างกว้างขวาง (ปริมาตรการ  
กระจายยาที่ปรากฏจากการรับประทาน >1,500 ลิตร) ความเข้มข้นในเลือดทั้งหมดของ tafenoquine สูงกว่า  
ค่าในพลาสมาที่สอดคล้องกัน 67% โดยเฉลี่ยหลังการรับประทานยาครั้งเดียวและหลายครั้งซึ่งสะท้อนให้  
เห็นถึงความชอบของยาที่จะเข้าไปในส่วนเซลล์เม็ดเลือดแดงมากกว่า

## เมตาบอลิซึม

Tafenoquine ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมอย่างช้ามาก และสารที่สัมพันธ์กับยาจะถูกขับออกอย่างช้าๆ ทั้งในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงและสารเมตาบอลิซึมต่างๆ tafenoquine เป็นส่วนประกอบหลักที่ไหลเวียนในร่างกาย และไม่มีสารเมตาบอลิซึมที่เป็นตัวหลักในระบบไหลเวียนของมนุษย์

## การกำจัดยา

การขจัดยาของ tafenoquine ที่ให้โดยการรับประทานมีค่าประมาณ 3 ลิตร/ชม. จากค่าความเข้มข้นในพลาสมา ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาเฉลี่ยมีค่าประมาณ 15 วัน ยังไม่มีการทำข้อมูลของการกำจัดยาที่แน่นอนแต่มีหลักฐานของการกำจัดสารที่สัมพันธ์กับยาอย่างช้าๆ ทางปัสสาวะ ในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกในสัตว์พบว่าสารที่สัมพันธ์กับยาถูกกำจัดอย่างช้าๆ ทั้งในปัสสาวะและอุจจาระ (ซึ่งรวมทั้งการหลั่งของน้ำดีบางส่วน)

## กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

### ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการในผู้ป่วยสูงอายุ ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในอาสาสมัคร 675 ราย อายุ 15-79 ปี ไม่พบข้อบ่งชี้ของผลของอายุต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tafenoquine

### ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการเพื่อตรวจสอบผลของการทำงานของไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tafenoquine

### ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการเพื่อตรวจสอบผลของการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tafenoquine

## การศึกษาอันตรกิริยาของยา

Tafenoquine แสดงให้เห็นในการทดลองแบบ *in vitro* ว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP หลายตัว ได้แก่ 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 และ 3A4 การศึกษาทางคลินิกไม่แสดงว่ามีผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ substrate ของ CYP1A2 (caffeine), CYP2D6 (desipramine), CYP2C9 (flurbiprofen) หรือ CYP3A4 (midazolam, chloroquine) หลังการรับประทานยา tafenoquine

Tafenoquine ยับยั้ง transport ของ metformin ผ่านทาง OCT2, MATE1 และ MATE2-K transporter ของมนุษย์ในการทดลองแบบ *in vitro* มีการทำการประเมินจากความเข้มข้นในระบบไหลเวียน (ความเข้มข้น



สูงสุดของยาที่ไม่ได้จับกับ โปรตีน) ของ tafenoquine ที่ขนาดยาสำหรับการรักษาเปรียบเทียบกับค่า  $IC_{50}$  ที่ได้มาจากการศึกษาการยับยั้ง transporter ใน *in vitro* ซึ่งบ่งชี้ว่ามีความเป็นไปได้ที่จะมีความเสี่ยงของอันตรกิริยาของยากับ OCT2 และ MATE substrate ในระดับต่ำ

การให้ยาร่วมกันของ tafenoquine และ chloroquine ในมนุษย์ไม่ส่งผลให้เกิดอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

การให้ tafenoquine ร่วมกับ dihydroartemisinin-piperaquine (40 มก./320 มก. ในรูป tetrahydrate วันละครั้ง เป็นเวลานาน 3 วัน) เพิ่มปริมาณยาในระบบไหลเวียนของ tafenoquine  $AUC_{0-inf}$  12% และเพิ่มความเข้มข้นสูงสุด 38% การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่จัดว่ามีความเกี่ยวข้องทางคลินิก ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณในระบบไหลเวียนของ dihydroartemisinin หรือ piperaquine

การให้ tafenoquine ร่วมกับ artemether-lumefantrine (20 มก./120 มก. วันละครั้งในวันที่ 1 ตามด้วยวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 2 วัน) ลดปริมาณในระบบไหลเวียนของสารเมตาบอไลต์ในรูป dihydroartemisinin ของ artemether ลง 23% และ 16% สำหรับค่า  $AUC_{(0-tau)}$  และความเข้มข้นสูงสุดตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่พบว่ามีผลเกี่ยวข้องทางคลินิก ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณในระบบไหลเวียนของ tafenoquine, lumefantrine หรือ artemether

## การศึกษาทางคลินิก

### การใช้ร่วมกับ Chloroquine

การศึกษา TAF112582 เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ double-blind, randomized, controlled ในผู้ใหญ่ที่มีผลตรวจเชื้อ *P. vivax* เป็นบวก 522 ราย ใน 3 ภูมิภาค (เอเชีย แอฟริกา และลาตินอเมริกา) ผู้ป่วยทุกรายได้รับ chloroquine phosphate เป็นยาหลัก (600 มก., 600 มก., 300 มก. ในวันที่ 1 ถึง 3 ตามลำดับ) สำหรับรักษาการติดเชื้ออย่างเฉียบพลันและถูกสุ่มให้ยาตัวใดตัวหนึ่งต่อไปนี้: KOZENIS ครั้งเดียว (ขนาด 150 มก. 2 เม็ด) ในวันที่ 1 หรือวันที่ 2 (จำนวน 260 ราย), primaquine 15 มก. วันละครั้ง เป็นเวลานาน 14 วัน เริ่มต้นให้ยาในวันที่ 2 (จำนวน 129 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 133 ราย) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ย 35 ปี (ช่วงระหว่าง 15-79 ปี) โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ชาย (75%) และมาจากภูมิภาคต่อไปนี้: อเมริกาใต้ (บราซิลและเปรู) 70%, เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (ไทย กัมพูชา และฟิลิปปินส์) 20% และแอฟริกา (เอธิโอเปีย) 11%

จุดยุติปฐมภูมิคือประสิทธิภาพของการปราศจากการกลับมาของโรคภายใน 6 เดือน สำหรับการให้ยา KOZENIS เพิ่มเติมจาก chloroquine เมื่อเทียบกับการให้ chloroquine เพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยจะได้รับการพิจารณาว่าปราศจากการกลับมาของโรคหากแสดงให้เห็นว่ากำจัดปรสิตในตอนเริ่มต้นได้หมด ไม่ได้รับประทานยาด้านมาลาเรียอื่นๆ และได้รับการยืนยันว่าปราศจากปรสิตที่การตรวจประเมินสุดท้าย (เช่น ไม่มีการกลับเป็นซ้ำหรือไม่มีการติดเชื้อใหม่)

ผู้ป่วยจะไม่ได้เข้าร่วมการศึกษาหากมีระดับเอนไซม์ G6PD <70% ของค่ามัธยฐานของท้องถิ่นสำหรับค่า G6PD ปกติเนื่องจากมีความเสี่ยงของภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก มีการตรวจสอบความใช้ได้ของการทดสอบ (assay validation study) ซึ่งกำหนดค่า G6PD ที่เหมาะสมซึ่งจำเป็นสำหรับการศึกษา pivotal และพบว่าค่ามัธยฐานทั่วโลกของการทำงานของเอนไซม์ G6PD เป็น 8.2 IU/gHb โดยมีค่า 70% ของค่ามัธยฐานที่ 5.7 IU/gHb (วัดที่ 30 องค์กรสุขภาพโดยใช้ Trinity<sup>®</sup> assay) ค่า G6PD ของแต่ละภูมิภาค (70% ของค่ามัธยฐาน) มีความใกล้เคียงกันในแต่ละภูมิภาคที่ศึกษา (5.8 สำหรับอเมริกาใต้, 5.6 สำหรับเอเชียตะวันออกเฉียงใต้, 5.7 สำหรับแอฟริกา) ในศึกษานี้ระดับเอนไซม์ G6PD ต่ำสุดของอาสาสมัคร คือ 5.4 IU/gHb

อัตราประสิทธิผลของการปราศจากการกลับมาของโรคที่ 6 เดือน ระหว่างกลุ่มการรักษาแสดงไว้สำหรับกลุ่มผู้ป่วยโดยรวมในตารางที่ 1 ความเสี่ยงของการกลับมาของโรคสำหรับกลุ่มที่ได้รับ KOZENIS ร่วมกับ chloroquine ลดลง 70% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ chloroquine อย่างเดียว

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของการปราศจากการกลับมาของโรคที่ 6 เดือน – กลุ่มผู้ป่วยโดยรวม<sup>1</sup>

	<b>KOZENIS/ Chloroquine</b> (จำนวน 260 ราย)	<b>Primaquine/ Chloroquine<sup>3</sup></b> (จำนวน 129 ราย)	<b>Chloroquine</b> (จำนวน 133 ราย)
ประสิทธิภาพของการปราศจากการกลับมาของโรค <sup>2</sup>	62%	70%	28%
(95% CI)	(55, 69)	(60, 77)	(20, 36)
HR <sup>1</sup> – (95% CI) ที่แตกต่างจาก chloroquine	0.30 (0.22, 0.40)	0.26 (0.18, 0.39)	
p value	<0.001	<0.001	

- ก. กลุ่มประชากร Microbiologic intent to treat; การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis)
- ข. Kaplan-Meier Estimate
- ค. ค่า hazard ratio ของความเสี่ยงของการกลับมาของโรคเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ chloroquine อย่างเดียว ซึ่งได้จาก Cox's proportional hazards model โดยมีการให้ยาและภูมิภาคเป็นตัวแปรร่วม
- ง. ไม่สามารถทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับ KOZENIS/chloroquine และ primaquine/chloroquine เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ทำให้มีความสามารถสำหรับการเปรียบเทียบนี้

#### การใช้ร่วมกับ Dihydroartemisinin-Piperaquine

ในการศึกษาแบบ double-blind, randomised, placebo-controlled (การศึกษา 200894) ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา tafenoquine ร่วมกับ dihydroartemisinin-piperaquine เพื่อรักษามาลาเรียที่

เกิดจากเชื้อ *P.vivax* ให้หายขาด ผู้ป่วยชายที่ติดเชื้อ *P.vivax* ในเขตป่าบัว ประเทศอินโดนีเซีย จำนวน 150 คน เข้าร่วมในการศึกษา โดยมีอายุเฉลี่ย 29 ปี (ช่วงอายุ 21-49 ปี) ผู้ป่วยทุกคนได้รับยา dihydroartemisinin-piperaquine แบบไม่ปกปิด (ยาเม็ด 320/40 มก. 3 หรือ 4 เม็ด ขึ้นกับน้ำหนักตัว) ในวันที่ 1 ถึง 3 และได้รับการสุ่มให้ใช้หนึ่งในยาต่อไปนี้ KOZENIS (ขนาด 150 มก. 2 เม็ด) ในวันที่ 1 หรือ 2 (จำนวน 50 ราย) หรือ Primaquine (ขนาด 15 มก. 1 เม็ด) วันละครั้ง เป็นเวลา 14 วัน เริ่มวันที่ 1 หรือ 2 (จำนวน 50 ราย) หรือ ยาหลอก (จำนวน 50 ราย)

อัตราประสิทธิผลของการปราศจากการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ 6 เดือน ระหว่างกลุ่มการรักษาแสดงไว้ในตารางที่ 2 การใช้ KOZENIS ร่วมกับ dihydroartemisinin-piperaquine มีการลดลงของการกลับเป็นซ้ำของโรคในระยะเวลา 6 เดือน ไม่สัมพันธ์กับระดับที่มีความสำคัญทางคลินิก

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของการปราศจากการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ 6 เดือน – กลุ่มผู้ป่วยโดยรวม<sup>ก</sup>

	KOZENIS/ DHA/PQP (จำนวน 50 ราย)	Primaquine/ DHA/PQP (จำนวน 50 ราย)	DHA/PQP (จำนวน 50 ราย)
ประสิทธิภาพของการปราศจากการกลับเป็นซ้ำของโรค <sup>ข</sup>	21%	52%	11%
(95% CI)	(11, 34)	(37, 65)	(4, 22)
HR <sup>ค</sup> - (95% CI) ที่แตกต่างจาก DHA/PQP	0.44 (0.29, 0.69)	0.26 (0.16, 0.43)	

DHA-PQP = dihydroartemisinin-piperaquine

ก. กลุ่มประชากร Microbiologic intent to treat

ข. Kaplan-Meier Estimate

ค. ค่า hazard ratio ของความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ DHA/PQP อย่างเดียว ซึ่งได้จาก Cox's proportional hazards model

## ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

### การก่อมะเร็ง/การกลายพันธุ์

มีการทำการศึกษาก่อนมะเร็งโดยการให้ยาทางปากระยะเวลานาน 2 ปี ในหนู rat และหนู mice tafenoquine ไม่ทำให้เกิดมะเร็งในหนู mice แต่ก่อมะเร็งในหนู rat โดยเห็ยน่าจะให้มีการเพิ่มขึ้นในอุบัติการณ์ของเนื้องอกและการเจริญมากผิดปกติ (hyperplasia) ของเซลล์ไตในหนูเพศผู้ที่ขนาดยาสูง (2 มก./กก./วัน) และขนาดยาปานกลาง (1 มก./กก./วัน) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (normalized AUC<sub>0-8</sub>)

สัปดาห์ เทียบเท่ากับ 5.0 และ 2.4 เท่า ของขนาดยาในคนตามค่า  $AUC_{0-\infty}$  จากขนาดยา 300 มก. ครั้งเดียว ตามลำดับ) เนื่องจากการให้ยาเพียงครั้งเดียวของ tafenoquine จึงไม่จัดว่าผลที่พบเหล่านี้แสดงถึงความเสี่ยง ในการก่อมะเร็งต่อมนุษย์

Tafenoquine ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ในการทดสอบ Ames bacterial mutation tests, lymphoma assays ของหนู mouse หรือการศึกษา micronucleus ในหนู rat

### พิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์

ในการศึกษาการเจริญพันธุ์ในหนู rat มีการให้ tafenoquine ทางปากที่ขนาด 1.5, 5 และ 15 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.5 เท่าของขนาดยาที่ใช้ในมนุษย์ โดยเปรียบเทียบจากพื้นที่ผิวของร่างกาย) แก่หนูเพศผู้เป็น เวลานานอย่างน้อย 67 วัน ซึ่งรวมถึงระยะเวลา 29 วัน ก่อนการผสมพันธุ์ และหนูเพศเมียจากระยะเวลา 15 วัน ก่อนการผสมพันธุ์จนถึงการตั้งครรภ์ระยะต้น ในการเกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่ที่ขนาดยา 15 มก./กก./ วัน มีการลดลงของการเจริญพันธุ์ในหนูเพศเมีย โดยมีจำนวน corpora lutea ลดลง และดังนั้นจำนวนการฝัง ตัวและจำนวนตัวอ่อนที่อยู่รอดลดลงประมาณ 18% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

การให้ยา tafenoquine ทางปากแก่หนู rat ที่ตั้งท้องในระยะสร้างอวัยวะที่ขนาดยา 3, 10 หรือ 30 มก./กก./วัน ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่ (ลดการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว ม้ามโต และกินอาหารได้น้อยลง) ที่ขนาดยา  $\geq 10$  มก./กก./วัน ในหนู rat แต่ไม่พบภาวะพิษต่อลูกในท้องเมื่อให้ยาในขนาดสูง (เทียบเท่ากับขนาดยาที่ใช้ ทางคลินิกโดยเปรียบเทียบจากพื้นที่ผิวของร่างกาย) tafenoquine ส่งผลให้เกิดการแท้งที่สัมพันธ์กับขนาดยา เมื่อให้ยาทางปากแก่กระต่ายที่ตั้งท้องในระยะสร้างอวัยวะ (วันที่ 6 ถึง 18 ของการตั้งท้อง) ในขนาดยา 7 มก./กก. (ประมาณ 0.4 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกโดยเปรียบเทียบจากพื้นที่ผิวของร่างกาย) และขนาด ยาที่มากกว่า อย่างไรก็ตามขนาดยาที่มากกว่า 7 มก./กก. ยังสัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อตัวแม่ด้วย (เสียชีวิต และน้ำหนักตัวลดลง)

ในการศึกษาการเจริญเติบโตทั้งก่อนและหลังการคลอดในหนู rat การให้ยาขนาด 18 มก./กก./วัน (ประมาณ 0.6 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกโดยเปรียบเทียบจากพื้นที่ผิวของร่างกาย) ตลอดช่วงการตั้งครรภ์และให้ นมบุตรทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่ และลดการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวของลูกสัตว์ (ไม่พบผลที่การโต เต็มวัย) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการล้มต่าล่าช้าและลดการเคลื่อนไหว

### ความเป็นพิษและ/หรือเภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง

มีการประเมิน tafenoquine ในการศึกษาความเป็นพิษของการให้ยาซ้ำเป็นระยะเวลาถึง 13 สัปดาห์ ในหนู CD-1 mice, 26 สัปดาห์ ในหนู Sprague Dawley rat, 52 สัปดาห์ ในสุนัขบีเกิล และในการศึกษาทางเภสัช จลศาสตร์ในลิง rhesus ผลส่วนใหญ่ที่พบ คือ ผลทางโลหิตวิทยา (เช่น ฮีโมโกลบินลดลง เมทฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้น) ผลต่อปอด (เช่น จำนวน foamy macrophage เพิ่มขึ้น และพบส่วนประกอบของอีโอซิโนฟิลในถุง ลมปอด) ผลต่อดับ (เช่น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ดับอักเสบกึ่งเฉียบพลัน) และความเป็นพิษต่อไต (เช่น รอยโรค

ในท่อไต) ผลเหล่านี้ส่วนใหญ่ขึ้นกับทั้งขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา และกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดให้ยา นอกเหนือจากความเสถียรของผลทางโลหิตวิทยาที่สัมพันธ์กับยากลุ่ม 8-aminoquinoline ที่ทราบอยู่ก่อนแล้ว มีความเสี่ยงของความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่ำเมื่อพิจารณาถึงการให้ยาเพียงครั้งเดียวของ tafenoquine

## รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### รายการตัวยาไม่สำคัญ

Microcrystalline cellulose

Mannitol

Magnesium stearate

Opadry Pink® (เคลือบฟิล์ม)

### การไม่เข้ากันของยา

ไม่พบความไม่เข้ากันของยา

### อายุของยา

วันหมดอายุระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

### ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาในบรรจุภัณฑ์เดิมเพื่อป้องกันจากความชื้น

สถานะที่เหมาะสมในการเก็บรักษา ระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

### ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ยาเม็ดขนาด 150 มก. 2 เม็ด บรรจุในแผงบลิสเตอร์อลูมิเนียมพอลิเอทิลีนป้องกันเด็กเปิด

ยาเม็ดขนาด 150 มก. เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มรูปแคปซูล สีชมพู มีตัวอักษร 'GS J11' อยู่ด้านหนึ่งของเม็ดยา

### คำแนะนำในการใช้ยา

ห้ามหักหรือบดเม็ดยา

### ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แกแล็กโซสมิทไคลด์ (ประเทศไทย) จำกัด

เลขทะเบียนตำรับยา

1C 45/62 (NC)

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

27 ธันวาคม 2562

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

21 มกราคม 2563

**Version number: GDS03/IP104**

**Date of issue: 21 JANUARY 2020**

**KOZENIS TAB 4.0 TH**



## **KOZENIS**

**tafenoquine**

### **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each tablet contains 188.2 mg of tafenoquine succinate (equivalent to 150 mg of tafenoquine).

### **PHARMACEUTICAL FORM**

Pink, film-coated, capsule-shaped tablets, plain on one side and debossed with 'GS J11' on the other side.

### **CLINICAL PARTICULARS**

#### **Indications**

*KOZENIS* in combination with chloroquine is indicated for the radical cure (prevention of relapse) of *Plasmodium vivax* malaria in patients aged 16 years and older who are receiving appropriate antimalarial therapy for the acute *P. vivax* infection (see *Dosage and Administration*).

#### **Dosage and Administration**

Use only in patient with G6PD  $\geq 70\%$  or  $\geq 6$  IU/gHb from quantitative testing.

All patients must be tested for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency prior to prescribing *KOZENIS* (see *Contraindications, Warnings and Precautions*).

Pregnancy should be excluded prior to use the use of tafenoquine in females of child bearing

potential (*see Contraindications, Pregnancy and Lactation*)

*KOZENIS* should be co-administered with chloroquine on the first or second day of chloroquine administration.

*KOZENIS* should be taken with food to increase systemic absorption (*see Pharmacokinetics*).

In the event of vomiting within 60 minutes after dosing, a repeat dose should be given. Re-dosing should not be attempted more than once.

There are no data regarding the subsequent re-treatment of recurrent *P. vivax* infection with *KOZENIS* following initial dosing.

Concomitant use of *KOZENIS* with dihydroartemisinin-piperaquine is not recommended (*see Clinical Studies*). The efficacy and safety of *KOZENIS* with antimalarials other than chloroquine have not been established. Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antimalarial medicinal products in areas where chloroquine is not recommended.

#### **Adults and Adolescents (16 years and older)**

A single 300 mg dose (two 150-mg *KOZENIS* tablets) is recommended to be given on Day 1 or Day 2 of the 3 day course of chloroquine.

#### **Children and Adolescents (up to 16 years of age)**

The safety and efficacy of *KOZENIS* have not been established in children and adolescents less than 16 years of age.

#### **Elderly (65 years or older)**

There are limited data available on the use of *KOZENIS* in patients aged 65 years and over. However, there is no evidence that elderly patients require a different dose than younger adult patients (*see Pharmacokinetics*).

#### **Renal Impairment**

*KOZENIS* has not been studied in patients with renal impairment. Dose adjustments in patients with renal impairment are unlikely to be required as *KOZENIS* is administered as a single one-time dose.

#### **Hepatic Impairment**

*KOZENIS* has not been studied in patients with hepatic impairment. Dose adjustments in patients with hepatic impairment are unlikely to be required as *KOZENIS* is administered as a single one-time dose.



## Contraindications

*KOZENIS* is contraindicated in the following:

- G6PD deficiency or unknown G6PD status (*see Warnings and Precautions*).
- Pregnancy (*see Pregnancy*).
- Breastfeeding an infant who is G6PD deficient or if the G6PD status of the infant is unknown (*see Lactation*).
- Patients with known hypersensitivity to tafenoquine, other 8-aminoquinolines, or any component of the formulation of *KOZENIS*.

## Warnings and Precautions

### Haemolytic anaemia and G6PD deficiency

Due to the risk of haemolytic anaemia in patients with G6PD deficiency or unknown G6PD status, G6PD testing must be performed before prescribing *KOZENIS* (*see Contraindications*). Withhold *KOZENIS* from patients with G6PD enzyme levels <70% of normal (*see Clinical Studies*). Monitor patients for clinical signs or symptoms of haemolytic anaemia. Advise patients to seek medical attention if signs of haemolytic anaemia occur.

### Methaemoglobinaemia

Asymptomatic elevations in methaemoglobin were observed in clinical studies (*see Adverse Reactions*). If signs or symptoms of methaemoglobinaemia occur, appropriate therapy should be instituted. Caution is advised in patients with nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)-dependent methaemoglobin reductase deficiency.

### Psychiatric Effects

Mild to moderate, psychiatric adverse reactions (e.g. anxiety, abnormal dreams) have been reported in clinical trials of *KOZENIS* (*see Adverse Reactions*). While there were no reports of serious psychiatric adverse reactions in clinical trials following a single 300 mg dose, cases of depression and psychosis have occurred following higher single doses (350 to 600 mg) of *KOZENIS*, mostly in subjects with a previous history of psychiatric disorders. Serious psychiatric disorders such as psychosis and depression have been associated with some quinoline anti-malarials. Caution is advised when administering *KOZENIS* to patients with a current or past history of serious psychiatric disorders. Individual patient risk-benefit should be assessed. Due to the long half-life of tafenoquine (15 days), psychiatric effects and hypersensitivity reactions may be delayed in onset and/or duration.

### **Long Acting Properties of Tafenoquine**

Due to the long half-life of tafenoquine, the onset and/or duration of potential adverse reactions could be delayed up to three months. Advise patients to seek medical attention if delayed reactions occur.

### **Interactions**

*KOZENIS* is an inhibitor of human transporters OCT2 and MATE *in vitro*, potentially resulting in increased exposure to their substrates (e.g., dofetilide) (*see Pharmacokinetics*). There is a small risk of lactic acidosis due to increased metformin exposure secondary to blockade of these transporters. Therefore, use with caution with metformin. Drugs with a narrow therapeutic index that are substrates of the renal transporters OCT2 and MATE should not be co-administered (e.g. phenformin, buformin, dofetilide, procainamide, and pilsicainide).

### **Pregnancy and Lactation**

#### **Fertility**

Animal studies indicate no adverse effects of *KOZENIS* on male or female fertility at concentrations comparable to those achieved at the recommended human dose (*see Pre-Clinical Safety Data*).

#### **Pregnancy**

Pregnancy Category C

*KOZENIS* is contraindicated in pregnancy. There is a risk of haemolysis in patients with G6PD deficiency; and, even if a pregnant woman is not G6PD deficient, the foetus may be.

The effect of *KOZENIS* on human pregnancy is unknown. No fetotoxicity was observed in pregnant rats at doses equivalent to the clinical exposure based on body surface area comparisons. However, there were increased abortions in pregnant rabbits at doses equivalent to 0.4 times the clinical exposure based on body surface area comparisons (*see Pre-Clinical Safety Data*).

Women of child-bearing potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with *KOZENIS* and avoid becoming pregnant for 3 months after taking *KOZENIS*.

#### **Lactation**

It is not known whether *KOZENIS* is excreted in human milk. *KOZENIS* should not be used during breastfeeding when the infant has G6PD deficiency or the status is unknown as haemolytic anaemia may occur (*see Contraindications*).

*KOZENIS* should only be used in a nursing mother if the expected benefit justifies the risk to an infant that is not G6PD deficient. Consideration should be given to the long half-life for tafenoquine as the drug may be present in the systemic circulation for 3 months following treatment with *KOZENIS* (*see Pharmacokinetics*).

### Effects on Ability to Drive and Use Machines

There have been no studies to investigate the effect of *KOZENIS* on driving performance or the ability to operate machinery. A detrimental effect on such activities would not be anticipated from the pharmacology of *KOZENIS*. The clinical status of the patient and the adverse event profile of *KOZENIS* should be borne in mind when considering the patient's ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills.

### Adverse Reactions

#### Clinical trial data

The adverse drug reaction profile was evaluated in 3 randomized, double-blind studies including a total 483 patients administered 300 mg tafenoquine in a single oral dose coadministered with chloroquine phosphate (600 mg free base on Days 1 and 2 with 300 mg free base on Day 3). Two of these studies were placebo-controlled and the third was an active-controlled study. The safety profile was also informed by supportive clinical studies, some of which included healthy volunteers who received the indicated dose. In the overall clinical development program, a total of 810 subjects received a single dose of Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency.

The frequency categories used are:

Very common  $\geq 1$  in 10

Common  $\geq 1$  in 100 and  $< 1$  in 10

Uncommon  $\geq 1$  in 1,000 and  $< 1$  in 100

Rare  $< 1$  in 1,000

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		Haemoglobin decreased Elevated methaemoglobin		

<i>Immune system disorders</i>				Hypersensitivity reactions (e.g., urticaria, angioedema)
<i>Psychiatric disorders</i>		Insomnia	Anxiety	Abnormal dreams
<i>Nervous system disorders</i>		Headache Dizziness	Somnolence	
<i>Eye disorders</i>			Photophobia Vortex keratopathy	
<i>Gastrointestinal disorders</i>		Nausea Vomiting		
<i>Hepatobiliary disorders</i>			Alanine aminotransferase increased	
<i>Renal and urinary disorders</i>		Blood creatinine increased		

## Overdose

Haemolysis and methaemoglobinaemia may be encountered in an overdose.

There is no specific treatment for an overdose with *KOZENIS*. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### Pharmacodynamics

#### Mechanism of action:

*KOZENIS*, an 8-aminoquinoline, eradicates *P. vivax* liver hypnozoites, preventing the relapse of malaria. The molecular target of tafenoquine is not known.

### Microbiology

*KOZENIS* has demonstrated schizontocidal activity against *Plasmodium vivax* in animal models.

### Cardiac Electrophysiology

At a cumulative dose of 1200 mg (400 mg/day for 3 days; 4 times the maximum recommended dose), *KOZENIS* did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

### Pharmacokinetics

### **Absorption**

Maximum plasma concentrations were generally observed 12 to 15 hours following oral administration. Plasma AUC increased 41% and  $C_{max}$  increased 31% for tafenoquine administration with a high fat meal compared to the fasted state.

### **Distribution**

Tafenoquine is highly plasma protein bound (>99.5%) and widely distributed (apparent oral volume of distribution >1,500 L). Following single and multiple oral dose administration, tafenoquine whole blood concentrations were on average 67% higher than corresponding plasma values, reflecting preferential partitioning of drug in the erythrocytes.

### **Metabolism**

Tafenoquine undergoes very slow metabolism, and drug-related material is excreted slowly, both unchanged and as metabolites. Tafenoquine is the principal circulating drug related component and there are no major systemic metabolites in humans.

### **Elimination**

The clearance of oral tafenoquine is approximately 3 L/h based on plasma concentrations. The average terminal half-life is approximately 15 days. Definitive elimination data in humans has not been generated, although slow elimination of drug related material in urine is evident. In nonclinical species drug-related material is eliminated slowly in both urine and faeces (which includes some biliary secretion).

### **Special Patient Populations**

#### **Elderly patients (> 65 years old)**

No formal studies have been conducted in elderly patients. In a population pharmacokinetic analysis in 675 subjects aged 15 to 79 years, there was no indication of an effect of age on the pharmacokinetics of tafenoquine.

#### **Renal impairment**

No formal studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of tafenoquine.

#### **Hepatic impairment**

No formal studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of tafenoquine.

### **Drug Interaction Studies:**

Tafenoquine demonstrated *in vitro* inhibition of several CYPs including 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 and 3A4 enzymes. Clinical studies have shown no clinically significant effects on the pharmacokinetics of substrates of CYP1A2 (caffeine), CYP2D6 (desipramine), CYP2C9 (flurbiprofen), or CYP3A4 (midazolam, chloroquine) following oral administration of tafenoquine.

Tafenoquine inhibited *in vitro* transport of metformin via human OCT2, MATE1 and MATE2-K transporters. Assessments based on systemic concentrations (unbound  $C_{max}$ ) of tafenoquine at therapeutic doses, compared with the  $IC_{50}$  values derived from *in vitro* transporter inhibition studies, were conducted and indicated a potential, but small, drug interaction risk with OCT2 and MATE substrates.

Concomitant administration of tafenoquine and chloroquine in man resulted in no clinically significant interaction.

Tafenoquine administered concomitantly with dihydroartemisinin-piperaquine (40 mg /320 mg as the tetrahydrate daily for 3 days) increased exposure of tafenoquine  $AUC_{0-inf}$  12% and  $C_{max}$  38%. This change was not considered clinically relevant. There was no significant change in dihydroartemisinin or piperaquine exposure.

Concomitant administration of tafenoquine with artemether-lumefantrine (20 mg/120 mg daily for day 1, followed by twice daily for 2 days) reduced the exposure of the dihydroartemisinin metabolite of artemether by 23% and 16% for  $AUC_{(0-tau)}$  and  $C_{max}$  respectively. This change was not considered clinically significant. There was no significant change in tafenoquine, lumefantrine or artemether exposure.

## **Clinical Studies**

### **Combination with Chloroquine**

The TAF112582 trial was a double-blind, randomized, controlled clinical trial of 522 adults positive for *P. vivax* in 3 regions (Asia, Africa, and Latin America). All patients received chloroquine phosphate (600 mg free base on Days 1 and 2 with 300 mg free base on Day 3) to treat the acute infection and were randomized to one of the following: a one-time dose of *KOZENIS* (two 150 mg tablets) on Day 1 or Day 2 (N=260), primaquine 15 mg once daily for 14 days starting Day 2 (N=129), or placebo (N=133). Patients included in the study had a mean age of 35 (range 15-79 years), were primarily male (75%), and from the following regions:

70% South America (Brazil and Peru), 20% Southeast Asia (Thailand, Cambodia and the Philippines), and 11% Africa (Ethiopia).

The primary endpoint was recurrence-free efficacy 6 months post-dosing for *KOZENIS* added to chloroquine compared to chloroquine alone. Patients were considered recurrence-free if they demonstrated initial parasite clearance, took no anti-malarial medications, and were confirmed parasite-free at the final assessment (i.e., absence of relapse or new infection).

Due to the risk of haemolytic anaemia, patients were excluded from the study if they had a G6PD enzyme level <70% of the site median value for G6PD normals. An assay validation study determined G6PD eligibility requirements for the pivotal trials and found global median G6PD activity was 8.2 IU/gHb, with 70% of median at 5.7 IU/gHb (at 30°C using Trinity® assay). Regional G6PD values (70% of median) were similar across the studied regions: 5.8 for South America, 5.6 for SE Asia, 5.7 for Africa). In this trial, the minimum G6PD enzyme level of any subject was 5.4 IU/gHb.

The recurrence-free efficacy rates at 6 months amongst treatment groups are presented for the overall population in Table 1. The risk of recurrence for *KOZENIS* plus chloroquine was reduced by 70% compared to chloroquine alone.

**Table 1. Recurrence-free efficacy at 6 months – Overall Population<sup>a</sup>**

	<b><i>KOZENIS</i> / Chloroquine (n = 260)</b>	<b>Primaquine/ Chloroquine<sup>d</sup> (n = 129)</b>	<b>Chloroquine (n = 133)</b>
Recurrence-free efficacy <sup>b</sup> (95% CI) HR <sup>c</sup> - (95% CI) difference from chloroquine p value	62% (55, 69) 0.30 (0.22, 0.40) <0.001	70% (60, 77) 0.26 (0.18, 0.39) <0.001	28% (20, 36)

- a. Microbiologic intent to treat population; survival analysis
- b. Kaplan-Meier Estimate
- c. Hazards ratio of the risk of recurrence versus chloroquine alone obtained from a Cox’s proportional hazards model with treatment and region as covariates.
- d. Statistical comparisons for efficacy cannot be made between *KOZENIS*/chloroquine and primaquine/chloroquine as the study was not powered for this comparison.

### **Combination with Dihydroartemisinin-Piperaquine**

A double-blind, randomised, placebo-controlled trial (Study 200894) evaluated the efficacy and safety of tafenoquine coadministered with dihydroartemisinin-piperaquine for the radical

cure of *P.vivax* malaria. The 150 male patients included in the trial had a mean age of 29 (range 21-49) years and contracted *P.vivax* in the Papua region of Indonesia. All patients received open-label dihydroartemisinin-piperaquine (three or four 320/40-mg tablets dosed according to weight) on Days 1 through 3 and were randomised to one of the following: *KOZENIS* (two 150-mg tablets) on Days 1 or 2 (n = 50) or primaquine (one 15-mg tablet) daily for 14 days starting on Day 1 or 2 (n = 50) or placebo (n = 50).

The recurrence-free efficacy rates at 6 months among treatment groups are presented in Table 2. *KOZENIS* in combination with dihydroartemisinin-piperaquine was not associated with a clinically relevant reduction in recurrence over 6 months.

**Table 2. Recurrence-free efficacy at 6 months – Overall Population<sup>a</sup>**

	<b>KOZENIS/ DHA/PQP (n = 50)</b>	<b>Primaquine/ DHA/PQP (n = 50)</b>	<b>DHA/PQP (n = 50)</b>
Recurrence-free efficacy <sup>b</sup> (95% CI)	21% (11, 34)	52% (37, 65)	11% (4, 22)
HR <sup>c</sup> - (95% CI) difference from DHA/PQP	0.44 (0.29, 0.69)	0.26 (0.16, 0.43)	

DHA-PQP = dihydroartemisinin-piperaquine

a. Microbiologic intent to treat population

b. Kaplan-Meier Estimate

c. Hazard ratio of the risk of recurrence versus DHA/PQP alone obtained from a Cox's proportional hazards model.

## **Pre-clinical Safety Data**

### **Carcinogenesis/mutagenesis**

Two-year oral carcinogenicity studies were conducted in rats and mice. Tafenoquine was not carcinogenic in mice but was carcinogenic in rats inducing an increase in the incidence of renal cell tumours and hyperplasia in high dose (2 mg/kg/day) and mid dose (1 mg/kg/day) males compared with controls (normalized AUC<sub>0-8 weeks</sub> equivalent to 5.0 and 2.4 times the human dose per AUC<sub>0-∞</sub> based on a single 300 mg dose, respectively). Given the single dose administration of tafenoquine,



these findings are not considered to represent a carcinogenicity risk to humans.

Tafenoquine was not mutagenic in Ames bacterial mutation tests, mouse lymphoma assays, or in a micronucleus study in rats.

### **Reproductive Toxicology**

In a rat fertility study, tafenoquine was given orally at 1.5, 5 and 15 mg/kg/day (up to about 0.5 times the human dose based on body surface area comparisons) to males for at least 67 days, including 29 days prior to mating, and to females from 15 days prior to mating through early pregnancy. At 15 mg/kg/day, in the presence of maternal toxicity, there was reduced fertility in female rats; the number of corpora lutea, and hence numbers of implantations and numbers of viable foetuses was approximately 18% lower than controls

Tafenoquine given orally to pregnant rats during organogenesis at doses of 3, 10 or 30 mg/kg/day produced maternal toxicity (decreased body weight gain, enlarged spleen, and reduced food intake) at  $\geq 10$  mg/kg/day in rats but no fetotoxicity at the high dose (equivalent to the clinical exposure based on body surface area comparisons). Tafenoquine resulted in dose-related abortions when given orally to pregnant rabbits during organogenesis (Gestation Days 6 to 18) at doses of 7 mg/kg (about 0.4 times the clinical exposure based on body surface area comparisons) and above. However, doses higher than 7 mg/kg were also associated with maternal toxicity (mortality and reduced body weight gain).

In a pre- and postnatal development study in rats, 18 mg/kg/day (equivalent to about 0.6 times the clinical dose based on body surface area comparisons) administered throughout pregnancy and lactation produced maternal toxicity and decreased offspring body weight gain (not observed at maturity) associated with a delay in eye opening and decrease in motor activity.

### **Animal toxicology and/or pharmacology**

Tafenoquine has been evaluated in repeat dose toxicity studies of up to 13 weeks in duration in CD-1 mice, 26 weeks in Sprague Dawley rats, 52 weeks in beagle dogs and in a PK study in rhesus monkeys. Principal findings were haematological (e.g., decreased haemoglobin, increased methaemoglobin), pulmonary (e.g., increased numbers of foamy macrophages and the presence of eosinophilic material in alveoli), hepatic (e.g., increased liver weight, subacute inflammation), and renal toxicity (e.g., renal tubular lesions). The majority of these effects was both dose- and duration-dependent, and reversible upon cessation of treatment. The risk of clinically relevant toxicity outside of the known risk of haematologic effects associated with 8-aminoquinolines is low considering the single dose administration of tafenoquine.

## **PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **List of Excipients**

Microcrystalline cellulose

Mannitol

Magnesium stearate

Opadry® Pink (film coat)

### **Incompatibilities**

No incompatibilities have been identified.

### **Shelf Life**

The expiry date is indicated on the packaging.

### **Special Precautions for Storage**

Store in the original package to protect from moisture.

Storage conditions are detailed on the packaging.

### **Nature and Contents of Container**

Two 150 mg tablets are supplied in a child-resistant aluminium foil blister strip.

The 150 mg tablets are pink, capsule-shaped, film-coated tablets debossed with 'GS J11' on one side.

### **Instructions for Use/Handling**

Do not break or crush the tablets.

### **MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

GlaxoSmithKline (Thailand) Ltd.

### **MARKETING AUTHORIZATION NUMBER**

1C 45/62 (NC)

### **DATE OF AUTHORIZATION**

27 December 2019

**DATE OF REVISION OF THE TEXT**

GDS03/IPI04

**Version number: GDS03/IPI04**

**Date of issue: 21 JANUARY 2020**

**KOZENIS TAB 4.0 TH**