SCHEDULING STATUS S4

PROPRIETARY NAME AND DOSAGE FORM
ZENFAR 600 tablets

COMPOSITION
Each tablet contains 600 mg of efavirenz and 400 mg of lactose monohydrate.
Excipients: croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, colourant: Quinoline Yellow (CI 47005) complex, hydroxypropyl methyl cellulose, titanium dioxide (CI 77891), polyethylene glycol 400, iron oxide yellow (E172).

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION
A.22.2.6 Antiviral agents

PHARMACOLOGICAL ACTION
Mechanism of action
Efavirenz is a selective non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1). Efavirenz is a non-competitive inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase (RT) with minimal or negligible power or cytotoxic lymphocytes with a small component of compressive inhibition HIV-2 RT and human cellular DNA polymerases alpha, beta, gamma and cellular RT are not inhibited by concentrations of efavirenz well in excess of those achieved clinically.

Pharmacodynamics
In vitro HIV susceptibility
The clinical significance of *in vitro* susceptibility of HIV-1 to efavirenz has not been established. The *in vitro* antiviral activity of efavirenz was assessed in lymphoblastoid cell lines, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and macrophage/monocyte cultures derived from PBMCs. The 90 to 95 % inhibitory concentration (IC_{90-95}) of efavirenz for wild type laboratory and clinical isolates of HIV-1 group M strains were in the range from 1.7 nM to 25 nM.
Efavirenz demonstrated synergistic activity in cell culture in combination with the nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), zidovudine (ZDV) or lamivudine (3TC), or the protease inhibitor, indinavir.

Resistance
HIV-1 isolates with reduced susceptibility to efavirenz (greater than 200-fold increase in IC_{90}) compared to baseline can emerge *in vitro*. Phenotypic changes in evaluable HIV-1 isolates and genotypic changes in plasma virus from selected patients treated with efavirenz in combination with 3TC or with ZDV plus lamivudine were examined. One or more RT mutations at codons 100, 101, 103, 106, 108, 135, 179, 181, 188, 190, 225, were observed in all patients with a frequency of at least 10 % compared to baseline. The mutation at RT amino acid position 103 (lysine to asparagine) was the most frequently observed (present or equal to 90 %). A mean loss in susceptibility (IC_{90}) to efavirenz of 41 fold was observed. Five clinical isolates were evaluable for both genotypic and phenotypic changes from baseline. Decreases in efavirenz susceptibility (range from 8 to greater than 312-fold increase in IC_{90}) were observed for these isolates in vitro compared to baseline. All 5 isolates possessed at least one of the previously-associated RT mutations. The clinical relevance of phenotypic and genotypic changes associated with efavirenz therapy has not been established.

Cross-resistance
Rapid emergence of HIV-1 strains that are cross-resistant to non-nucleoside RT inhibitors has been observed *in vitro*.

PHARMACOKINETICS
Absorption
Peak efavirenz plasma concentrations of 1.6 to 9.1 µM are attained by 5 hours following single oral doses of 100 mg or 1600 mg administered to uninfected volunteers. Dose-related increases in C_{max} and AUC were seen over doses up to 1600 mg; the increases are less than proportional suggesting decreased absorption at higher doses.
In HIV-infected patients, steady state mean C_{max} mean C_{min} and mean AUC are linear over 200 mg, 400 mg, and 600 mg daily doses and steady states are reached in 6 to 10 days.

Distribution
Efavirenz is highly bound (approximately 99.5 to 99.75 %) to human plasma proteins, predominantly albumin. In HIV-1 infected patients receiving efavirenz 200 to 600 mg once daily for at least one month, cerebrospinal fluid concentrations range from 0.26 to 1.19 % (mean 0.69 %) of the corresponding plasma concentration. This component is approximately 2x higher than the non-protein bound (free) fraction of efavirenz in plasma.

Metabolism
Studies in humans and *in vitro* studies using human liver microsomes have demonstrated that efavirenz is principally metabolized by the cytochrome P450 system to hydroxylated metabolites with subsequent glucuronidation of these hydroxylated metabolites. These metabolites are essentially inactive against HIV-1. The *in vitro* studies suggest that CYP3A4 and CYP2B6 are the major isozymes responsible for efavirenz metabolism. Efavirenz has been shown to induce P450 enzymes, resulting in the induction of its own metabolism. Multiple doses of 200 to 400 mg per day for 10 days resulted in a lower than predicted extent of accumulation (22 to 42 % lower) and a shorter terminal half-life of 40 to 55 hours (single dose half-life 52 to 76 hours).

Elimination
Efavirenz has a relatively long terminal half-life of 52 to 76 hours after single doses and 40 to 55 hours after multiple doses. Approximately 14 to 34 % of a radiolabelled dose of efavirenz was recovered in the urine and less than 1 % of the dose was recovered as urine as unchanged efavirenz.

Special Populations
Hepatic impairment
The pharmacokinetics of efavirenz have not been adequately studied in patients with hepatic impairment (see **SPECIAL PRECAUTIONS**).

Renal impairment
The pharmacokinetics of efavirenz have not been studied in patients with renal insufficiency, however less than 1 % of efavirenz is excreted unchanged in the urine, so the impact of renal impairment on efavirenz clearance should be minimal.

Geriatric
Clinical studies of efavirenz do not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Paediatric use
Efavirenz has not been studied in paediatric patients below 3 years of age or who weigh less than 13 kg. The type and frequency of adverse experiences was generally similar to that of adult patients with the exception of a higher incidence of new onset rash in children (45 %) (see **SIDE EFFECTS**). The pharmacokinetics of efavirenz in paediatric patients were similar to adults.

INDICATIONS
ZENFAR 600 tablets are indicated in combination with other antiretroviral agents for treatment of HIV-1 infected adults, adolescents and children weighing greater than or equal to 40 kg.

CONTRA-INDICATIONS
ZENFAR 600 is contra-indicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity to efavirenz or to any of the components of **ZENFAR 600**.
Pregnancy and Lactation (see **PREGNANCY AND LACTATION**).
ZENFAR 600 should not be administered concurrently with astemizole, cisapride, midazolam, terfenadine, pimozide, triazolam or their derivatives because competition for CYP3A4 by efavirenz could result in inhibition of metabolism of these substances and create the potential for serious and/or life-threatening adverse events (e.g. cardiac dysrhythmias, prolonged sedation or respiratory depression) and St John's Wort, as it may lead to loss of virologic response and possible resistance.

WARNINGS
Resistance rises emerges rapidly when NRTIs such as **ZENFAR 600** are administered as monotherapy. **ZENFAR 600** must therefore not be used as a single agent to treat HIV-1 infection or as a sole agent in a failing regimen. The choice of new antiretroviral agents to be used in combination with efavirenz should take into consideration the potential for viral cross-resistance.

INTERACTIONS
ZENFAR 600 is an inducer of CYP3A4. The **ZENFAR 600** plasma concentrations may be altered by substrates, inhibitors or inducers of CYP3A. **ZENFAR 600** may also cause concentrations of these substances to be altered by CYP3A.

Concomitant antiviral medicines
Indinavir
Indinavir (800 mg every 8 hours) given with **ZENFAR 600**, the indinavir AUC and C_{max} decreases by approximately 31 % and 16 %, respectively, as a result of enzyme induction. Therefore the dose of indinavir should be increased from 800 mg to 1000 mg every 8 hours when **ZENFAR 600** and indinavir are co-administered. No adjustment of the dose of **ZENFAR 600** is necessary when given with indinavir.

Ritonavir
ZENFAR 600 given once daily at bedtime and ritonavir 500 mg (given every 12 hours) is not well tolerated and is associated with a higher frequency of adverse clinical experiences (e.g., dizziness, nausea, paraesthesia) and laboratory abnormalities (elevated liver enzymes). Monitoring of liver enzymes is recommended when **ZENFAR 600** is used in combination with ritonavir.

Saquinavir
Saquinavir (1000 mg given 3 times a day) given with **ZENFAR 600**, the saquinavir AUC and C_{max} are decreased by 62 % and 50 %, respectively, due to **ZENFAR 600** induction of cytochrome P450 isoenzymes and St John's Wort, as it may lead to loss of virologic response and possible resistance.

Rifampicin
Rifampicin increases **ZENFAR 600** AUC by 26 % and C_{max} by 20 %. The dose of **ZENFAR 600** should be increased to 800 mg daily when taken with rifampicin. No dose adjustment of efavirenz is recommended when given with **ZENFAR 600**. Rifabutin has not been studied in combination with **ZENFAR 600**.

Macrolide antibiotics
Clarithromycin
Co-administration of **ZENFAR 600** once daily with clarithromycin results in a significant effect of efavirenz on the pharmacokinetics of clarithromycin. The AUC and C_{max} of clarithromycin increase by 39 % and 24 % respectively, while the AUC and C_{max} of the clarithromycin hydroxymetabolite are increased 34 % and 49 % respectively when used in combination with **ZENFAR 600**. The clinical significance of these changes in clarithromycin plasma levels is not known. No dose adjustment of **ZENFAR 600** is necessary when given with clarithromycin. Alternatives to clarithromycin should be considered.

Anticonvulsants
Carbamazepine: The effect on both carbamazepine and efavirenz may be decreased. There are insufficient data to make a dose recommendation for efavirenz. Alternative anticonvulsant treatments should be used.
Phenytoin/phenobarbital: There is a potential for reduction in the antiretroviral and/or phenytoin plasma levels; periodic monitoring of the concentration plasma levels should be considered.

HMG-CoA reductase inhibitors
Atorvastatin, pravastatin, simvastatin: Plasma levels of atorvastatin, pravastatin, simvastatin may be decreased.

Oral contraceptives
The AUC following a single dose of ethinylestradiol is increased (37 %) by **ZENFAR 600**. No significant changes are observed in C_{max} of ethynylestradiol. The clinical significance of these effects is not known. No effect of a single dose of ethynylestradiol on **ZENFAR 600** C_{max} or AUC is observed. Because the potential interaction of **ZENFAR 600** with oral contraceptives has not been fully characterized, a reliable method of barrier contraception should be used in addition to oral contraceptives.

Methadone
Co-administration of **ZENFAR 600** with methadone results in decreased plasma levels of methadone and signs of opiate withdrawal. Patients should be monitored for signs of withdrawal and their methadone dose increased as required (maintenance withdrawal symptoms).

St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
Patients on **ZENFAR 600** should not concurrently use products containing St John's wort (*Hypericum perforatum*) since it may be expected to result in reduced plasma concentrations of **ZENFAR 600**. This effect is due to an induction of CYP3A4 and may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.

Cannabinoid test interaction
ZENFAR 600 does not bind to cannabinoid receptors. False positive urine cannabinoid test results have been reported in volunteers who received **ZENFAR 600**. False positive test results have only been observed with the CEDIA DAU Multi-Level THC assay, which is used for screening, and have not been observed with other cannabinoid assays, based on data collected in laboratory. There is no specific antidote for overdose with **ZENFAR 600**. Since **ZENFAR 600** is highly protein bound, dialysis is unlikely to significantly remove efavirenz from the blood.

IDENTIFICATION
Yellow capsule shaped, biconvex, film-coated tablets engraved with "EA 12" on one side and plain on the other side.

PRESENTATION
Round, white HDPE containers, and a white closure (cap), with 30 tablets.

STORAGE INSTRUCTIONS:
ZENFAR 600 tablets should be stored at room temperature at or below 30 °C. Keep well closed and protect from light.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

REGISTRATION NUMBER
4x30.2.6/0684

NAME AND BUSINESS ADDRESS OF THE HOLDER OF THE CERTIFICATE OF REGISTRATION
Macleods Pharmaceuticals SA (Pty) Ltd
Office Block 1,
Bassonia Estate Office Park (East),
1 Cussonia Drive, Bassonia Rock,
Ext. 12, Alberton.

DATE OF PUBLICATION OF THE PACKAGE INSERT
1 October 2015

PATIENT INFORMATION LEAFLET

READ ALL OF THIS LEAFLET CAREFULLY BEFORE YOU START TAKING ZENFAR 600 TABLETS.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, please ask your doctor or your pharmacist.
- **ZENFAR 600** has been prescribed for you personally and you should not share your medicine with other people. Assay taken from, even if their symptoms are the same as yours.

SCHEDULING STATUS S4

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
ZENFAR 600 tablets

WHAT ZENFAR 600 CONTAINS
Each tablet contains efavirenz 600 mg and 400 mg of lactose monohydrate.
Excipients: croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, colourant: Quinoline Yellow (CI 47005) complex, hydroxypropyl methyl cellulose, titanium dioxide (CI 77891), polyethylene glycol 400, iron oxide yellow (E172).

WHAT ZENFAR 600 IS USED FOR
ZENFAR 600 is used to treat HIV (human immunodeficiency virus) infection.
ZENFAR 600 is a type of medicine known as an anti-retroviral. It belongs to a group of medicines called non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNTRI). **ZENFAR 600** does not get rid of HIV infection: it reduces the amount of virus in your body, and keeps it at a low level. **ZENFAR 600** also increases the CD4 cell count in your blood. CD4 cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.
ZENFAR 600 is used in combination with other medicines ("combination therapy"), to treat HIV in adults, adolescents and children weighing more than or equal to 40 kg. To control your HIV infection, and to stop your illness getting worse, you must keep taking all your medicines.

BEFORE YOU TAKE ZENFAR 600
DO NOT TAKE ZENFAR 600
It is important that you tell your doctor or healthcare professional if you suffer from any of the conditions mentioned below. If you are taking ZENFAR 600 or have been prescribed ZENFAR 600.
You should not take **ZENFAR 600**
- If you are hypersensitive to **ZENFAR 600** efavirenz or to any of the ingredients.
- If you have a skin or other allergic condition.
- If you are pregnant or planning to become pregnant, or breast-feeding.

Do not give **ZENFAR 600** to children and adults weighing less than 40 kg.

TAKE SPECIAL CARE WITH ZENFAR 600
ZENFAR 600 is not a cure for HIV-1 infection and you may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections. You should remain under the care of your doctor while taking **ZENFAR 600**. The use of **ZENFAR 600** has not been shown to reduce the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact or contamination of blood.
Caution should be observed with the use of **ZENFAR 600** in the following patients:
- If you have ever had liver disease (including hepatitis B or C).
- If you ever had mental illness or are using drugs or alcohol.
- If you ever had seizures or are taking medicines for seizures.
- If you have high cholesterol or triglycerides.

Talk to your doctor if any of these applies to you. You may need extra check-ups, including blood tests, while you're taking your medication.

Pregnancy and Breast-feeding:
- Do not take **ZENFAR 600** if you are pregnant. Malformations have been seen in foetuses (new animals) treated with **ZENFAR 600** during pregnancy; therefore, pregnancy should be avoided in women receiving **ZENFAR 600**.
- Inform your doctor immediately if you are pregnant or intend to become pregnant.
- If you are a woman receiving **ZENFAR 600**, a reliable form of barrier contraception (for example, a condom), should always be used with other methods of contraception including oral (pill) or other hormonal contraceptives (for example, implants, injection).
- Do not breast-feed if you are taking **ZENFAR 600**.

If you are pregnant or breast-feeding, your baby while taking **ZENFAR 600**, please consult your doctor, pharmacist or other health care professional for advice.

Driving and using machinery:
- Dizziness, impaired concentration, and drowsiness have been reported during treatment with **ZENFAR 600**. If you experience these symptoms, you should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.

KNOWN SYMPTOMS OF OVERDOSAGE AND PARTICULARS OF ITS TREATMENT
Some patients accidentally taking 600 mg twice daily have reported increased nervous system symptoms. One patient experienced involuntary muscle contractions.
Treatment of overdose with **ZENFAR 600** should consist of general supportive measures, including monitoring of vital signs and observation of the patient's clinical status. Administration of activated charcoal may be used to aid removal of unabsorbed substance. There is no specific antidote for overdose with **ZENFAR 600**. Since **ZENFAR 600** is highly protein bound, dialysis is unlikely to significantly remove efavirenz from the blood.

IDENTIFICATION
Yellow capsule shaped, biconvex, film-coated tablets engraved with "EA 12" on one side and plain on the other side.

PRESENTATION
Round, white HDPE containers, and a white closure (cap), with 30 tablets.

STORAGE INSTRUCTIONS:
ZENFAR 600 tablets should be stored at room temperature at or below 30 °C. Keep well closed and protect from light.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

REGISTRATION NUMBER
4x30.2.6/0684

NAME AND BUSINESS ADDRESS OF THE HOLDER OF THE CERTIFICATE OF REGISTRATION
Macleods Pharmaceuticals SA (Pty) Ltd
Office Block 1,
Bassonia Estate Office Park (East),
1 Cussonia Drive, Bassonia Rock,
Ext. 12, Alberton.

DATE OF PUBLICATION THE PATIENT INFORMATION LEAFLET
1 October 2015

IF YOU TAKE MORE ZENFAR 600 THAN YOU SHOULD
If you have accidently taken too much **ZENFAR 600**, get medical help immediately by calling your nearest doctor or healthcare professional.

In the event of over dosage consult your doctor or pharmacist, if neither is available seek help at the nearest hospital or poison control centre.

IF YOU FORGET TO TAKE ZENFAR 600
Do not miss a dose of **ZENFAR 600** as this could result the virus harder to treat. If you have missed a dose of **ZENFAR 600**, take it as soon as you remember, however if it is almost time for your next dose, skip the missed dose and go back to your regular dosing schedule. Never double your dose.

POSSIBLE SIDE EFFECTS
ZENFAR 600 may cause unwanted effects. Some side effects may need medical attention:
Get emergency medical help if you have any of these signs of an allergic reaction:
- Swelling of the face, lips, tongue, or throat, difficulty breathing; swelling of your face, lips, tongue, or throat.

Call your doctor at once if you have any of these serious side effects:
- Severe mental symptoms, such as severe depression, suicidal thoughts, aggression, extreme fear, hallucinations, or unusual behaviour.
- Fever with a severe blistering, peeling and red skin rash or any severe skin reaction.
- seizures (have a "fit" or convulsion)
- nausea, stomach pain, loss of appetite, dark urine, clay-coloured stools, yellowing of the skin or eyes).

Tell your doctor if you notice any of the following side effects or if any of these symptoms are bothersome or do not go away:
- weight gain or weight loss
- dizziness
- numbness, tingling, pins and needles
- tremor (shake)
- difficulty concentrating
- drowsiness
- difficulty falling asleep
- unusual dreams
- headache
- stuttering and co-ordination and balance
- forgetfulness
- confusion
- abnormally happy mood
- blurred vision
- ringing in the ears
- sensitive
- palpitations (rapid irregular action of heart)
- increased rate of heart beat
- asthma
- nausea, vomiting
- diarrhoea or constipation
- stomach pain
- indigestion
- upset stomach
- increased appetite
- taste disturbances
- skin rash
- itching
- excessive sweating
- eczema
- loss of hair
- acne
- changes in skin colour
- muscle or joint pain
- impotence (loss of male sexual ability), increases and decreased sexual drive (libido)
- fatigue or lack of energy
- hot flushes
- flu-like symptoms
- generally feeling unwell
- pain
- changes in shape or location of body fat (especially in your arms, legs, face, neck, breasts, and waist)

Most all side effects reported for **ZENFAR 600** are included in this leaflet. Should your general health worsen while taking **ZENFAR 600**, please consult your doctor, pharmacist or other health care professional for advice.

STORAGE AND DISPOSAL INFORMATION FOR ZENFAR 600
Store at or below 30 °C. Keep well closed and protect from light.
Any expired or surplus medicines are to be returned to your nearest pharmacy.
STORE ALL MEDICINES OUT OF REACH AND SIGHT OF CHILDREN

PRESENTATION
Round, white HDPE containers, and a white closure (cap), with 90 tablets.

IDENTIFICATION
Yellow capsule shaped, biconvex, film-coated tablets engraved with "EA 12" on one side and plain on the other side

REGISTRATION NUMBER
4x30.2.6/0684

NAME AND BUSINESS ADDRESS OF HOLDER OF THE CERTIFICATE OF REGISTRATION
Macleods Pharmaceuticals SA (Pty) Ltd
Office Block 1,
Bassonia Estate Office Park (East),
1 Cussonia Drive, Bassonia Rock,
Ext. 12, Alberton.

DATE OF PUBLICATION THE PATIENT INFORMATION LEAFLET
1 October 2015

ZENFAR 600
PM/27/05/01

If you are taking medicines on a regular basis, including complementary and traditional medicines, using ZENFAR 600 at the same time may cause undesirable interactions. Please consult your doctor, pharmacist or other health care professional for advice.

HOW TO TAKE ZENFAR 600

Always take ZENFAR 600 exactly as your doctor has instructed you. You should check with your doctor or pharmacist if you are unsure. If you have the impression that the effect of ZENFAR 600 is too strong or too weak talk to your doctor or pharmacist.

You should take ZENFAR 600 on an empty stomach, with water, preferably at bedtime.
Taking **ZENFAR 600** with food increases the amount of medicine in your body, which may increase the frequency of side effects.
The recommended adult dosage of **ZENFAR 600** is 600 mg orally, once daily. The recommended dosage for adolescents and children (11 years and older) is 600 mg orally, once daily and can only be used in adults and children who weigh greater than or equal to 40 kg. **ZENFAR 600** should only be administered to children who are able to reliably swallow tablets.

ZENFAR 600 must be taken in combination with other anti-HIV medicines. If you take only **ZENFAR 600**, the medicine may stop working.

IF YOU TAKE MORE ZENFAR 600 THAN YOU SHOULD
If you have accidently taken too much **ZENFAR 600**, get medical help immediately by calling your nearest doctor or healthcare professional

In the event of over dosage consult your doctor or pharmacist, if neither is available seek help at the nearest hospital or poison control centre.

IF YOU FORGET TO TAKE ZENFAR 600
Do not miss a dose of **ZENFAR 600** as this could result the virus harder to treat. If you have missed a dose of **ZENFAR 600**, take it as soon as you remember, however if it is almost time for your next dose, skip the missed dose and go back to your regular dosing schedule. Never double your dose.

POSSIBLE SIDE EFFECTS
ZENFAR 600 may cause unwanted effects. Some side effects may need medical attention:
Get emergency medical help if you have any of these signs of an allergic reaction:
- Swelling of the face, lips, tongue, or throat, difficulty breathing; swelling of your face, lips, tongue, or throat.

Call your doctor at once if you have any of these serious side effects:
- Severe mental symptoms, such as severe depression, suicidal thoughts, aggression, extreme fear, hallucinations, or unusual behaviour.
- Fever with a severe blistering, peeling and red skin rash or any severe skin reaction.
- seizures (have a "fit" or convulsion)
- nausea, stomach pain, loss of appetite, dark urine, clay-coloured stools, yellowing of the skin or eyes).

Tell your doctor if you notice any of the following side effects or if any of these symptoms are bothersome or do not go away:
- weight gain or weight loss
- dizziness
- numbness, tingling, pins and needles
- tremor (shake)
- difficulty concentrating
- drowsiness
- difficulty falling asleep
- unusual dreams
- headache
- stuttering and co-ordination and balance
- forgetfulness
- confusion
- abnormally happy mood
- blurred vision
- ringing in the ears
- sensitive
- palpitations (rapid irregular action of heart)
- increased rate of heart beat
- asthma
- nausea, vomiting
- diarrhoea or constipation
- stomach pain
- indigestion
- upset stomach
- increased appetite
- taste disturbances
- skin rash
- itching
- excessive sweating
- eczema
- loss of hair
- acne
- changes in skin colour
- muscle or joint pain
- impotence (loss of male sexual ability), increases and decreased sexual drive (libido)
- fatigue or lack of energy
- hot flushes
- flu-like symptoms
- generally feeling unwell
- pain
- changes in shape or location of body fat (especially in your arms, legs, face, neck, breasts, and waist)

Most all side effects reported for **ZENFAR 600** are included in this leaflet. Should your general health worsen while taking **ZENFAR 600**, please consult your doctor, pharmacist or other health care professional for advice.

STORAGE AND DISPOSAL INFORMATION FOR ZENFAR 600
Store at or below 30 °C. Keep well closed and protect from light.
Any expired or surplus medicines are to be returned to your nearest pharmacy.
STORE ALL MEDICINES OUT OF REACH AND SIGHT OF CHILDREN

PRESENTATION
Round, white HDPE containers, and a white closure (cap), with 90 tablets.

IDENTIFICATION
Yellow capsule shaped, biconvex, film-coated tablets engraved with "EA 12" on one side and plain on the other side

REGISTRATION NUMBER
4x30.2.6/0684

NAME AND BUSINESS ADDRESS OF HOLDER OF THE CERTIFICATE OF REGISTRATION
Macleods Pharmaceuticals SA (Pty) Ltd
Office Block 1,
Bassonia Estate Office Park (East),
1 Cussonia Drive, Bassonia Rock,
Ext. 12, Alberton.

DATE OF PUBLICATION THE PATIENT INFORMATION LEAFLET
1 October 2015

SKEDULERINGSTATUS: S4

EIENDOMSNAAM EN DOSEERVORM
ZENFAR 600 tablette

SAMESTELLING
Elke tablet bevat 600 mg efavirens en 400 mg laktosemonohidraat.
Eksipiënte: Kroskarmellose natrium, hidroksiepropielsellulose, mikrokristallyne sellulose, natriumlaurielsulfaat, magnesiumstearaat, Idoursiol. Opadrygeel 03B52065 (bevat hidroksiepropielmetielsellulose, titaandioksied (CI77891), poliëtileenglikol 400, ysteroksiedgeel (E172)).

FARMAKOLOGIESE KLASSIFIKASIE
A 20.2.8 Antivirusmiddels

FARMAKOLOGIESE WERKING
Meganisme van werking
Efavirens is 'n selektiewe nie-nukleosied trutranskriptase-inhibeerder van die menslike immuniteitsgebrekvirus Tipe 1 (MIV-1). Efavirens is 'n nie-kompeterende inhibeerder van MIV-1 trutranskriptase (TT) ten opsigte van templaat, voorvoerder of nukleotiedtrifosfaat, met 'n klein komponent van kompeterende inhibisie. MIV-2 TT en menslike sellulêre DNA-polimerase alfa, beta, gamma en delta word nie deur efavirens, in beduidend hoër konsentrasies as dié wat klinies bereik word, geïnhibeer nie.

Farmakodinamika
In vitro MIV-vatbaarheid
Die kliniese belang van in vitro vatbaarheid van MIV-1 vir efavirens is nie vasgestel nie. Die in vitro antivirus aktiwiteit van efavirens is in limfoblastoïede sellyne, perifere mononukleêre bloedselle (PMBS) en makrofaag/monosiet-kulture verryk uit PMBS, vasgestel. Die 90 tot 95 % inhiberende konsentrasie (IK_{90-95}) van efavirens vir wilde tipe laboratoriumaangepaste stamme en kliniese isolate het gewissel van 1,7 tot minder as of gelyk aan 25 nM.

Efavirens het sinergistiese aktiwiteit in selkultuur in kombinasie met die nukleosiedanaloog trutranskriptase-inhibeerders (NTTI) sidovudien (ZDV), didanosien (ddI) of die protease-inhibeerder indinavir, getoon.

Weerstand
MIV-1 isolate met minder vatbaarheid vir efavirens (meer as 'n 380-voudige toename in IK_{90}) kan in vergelyking met basislyn in vitro ontwikkel. Fenotipiese veranderinge in evalueerbare MIV-1 isolate en genotipiese veranderinge in die plasmavirus van geselekteerde pasiënte wat met efavirens in kombinasie met IDV of ZDV plus lamivudien behandel is, is gemoniteer. Een of meer TT mutasies by aminosuurposisies 100, 101, 103, 108, 190 en 225 is in alle pasiënte waargeneem, met 'n frekwensie van tenminste 10 % in vergelyking met basislyn. Die mutasie by TT aminosuurposisie 103 (lisien na asparagien) is meeste dikwels waargeneem (meer of gelyk aan 90 %). 'n Gemiddelde 47-voudige verlies in vatbaarheid (IK_{90}) vir efavirens is waargeneem. Vyf kliniese isolate is vir beide genotipiese en fenotipiese veranderinge vanaf basislyn geëvalueer. Afnames in efavirensvatbaarheid (tussen 7,9- tot meer as 312-voudige toename in IK_{90}) is in vitro vir daardie isolate, in vergelyking met basislyn, waargeneem. Al vyf isolate het tenminste een van die efavirens-geassosieerde TT-mutasies gehad. Die kliniese belang van fenotipiese en genotipiese veranderinge wat met efavirensterapie geassosieer word, is nie vasgestel nie.

Kruisweerstand
Die vinnige verskyning van MIV-1 stamme wat kruisweerstandbiedend teen nie-nukleosied TT-inhibeerders is, is in vitro waargeneem.

FARMAKOKINETIKA
Absorpsie
Piek efavirens plasmakonsentrasies van 1,6 tot 9,1 µM word na vyf ure na enkel orale dosisse van 100 mg tot 1600 mg, toegedien aan onbesmette vrywilligers, bereik. Dosisverwante toenames in K_{maks} en AOK is vir dosisse tot 1600 mg waargeneem; die toenames is minder as proporsioneel, wat op 'n afname in absorpsie teen hoër dosisse dui.
In MIV-besmette pasiënte teen stabiele staat is die gemiddelde K_{maks}, gemiddelde K_{min} en gemiddelde AOK lineêr met daaglikse dosisse van 200 mg, 400 mg en 600 mg, en 'n stabiele staat word na 6 tot 10 dae bereik.

Verspreiding
Efavirens word sterk gebind (99,5 tot 99,75 %) aan menslike plasmaproteïene, hoofsaaklik albumien. In MIV-1 besmette pasiënte wat efavirens 200 mg tot 600 mg een keer per dag vir reeds ten minste een maand ontvang het, wissel die serebrospinale vloeistofkonsentrasies van 0,26 tot 1,19 % (gemiddeld 0,69 %) van die ooreenstemmende plasmakonsentrasie. Hierdie verhouding is ongeveer 3 keer groter as die nie-proteïengebonde (vrye) fraksie van efavirens in plasma.

Metabolisme
Studies in mense asook in vitro studies met die gebruikmaking van menslike lewermikrosome, het aangetoon dat efavirens hoofsaaklik deur die sitochroom P450 sisteem na gehidroksileerde metaboliete, met daaropvolgende glukuronidasie van hierdie metaboliete, gemetaboliseer word. Hierdie metaboliete is essensieel onaktief teen MIV-1. Uit in vitro studies wil dit voorkom asof CYP3A4 en CYP2B6 die belangrikste iso-ensieme verantwoordelik vir die metabolisme van efavirens is. Dit is aangetoon dat efavirens P450 ensieme induseer, wat tot die induksie van sy eie metabolisme lei. Veelvuldige dosisse van 200 tot 400 mg per dag vir 10 dae het tot 'n laer as voorspelde mate van akkumulasie (22 tot 42 % laer) gelei, asook 'n korter terminale halfleeftyd van 40 tot 55 ure (enkel dosis halfleeftyd 52 tot 76 ure).

Eliminasie
Efavirens besit 'n relatiewe lang terminale halfleeftyd van 52 tot 76 ure na enkel dosisse en 40 tot 55 ure na veelvuldige dosisse. Ongeveer 14 tot 34 % van 'n radiogemerkte efavirensdosis is in die urien opgespoor en minder as 1 % van die dosis is as onveranderde middel in die urien uitgeskei.

Spesiale populasies
Ingekorte lewerfunksie
Die farmakokinetika van efavirens is nie voldoende in pasiënte met lewerafwyking bestudeer nie (sien **SPESIALE VOORSORGMAATREËLS**).

Ingekorte nierfunksie
Die farmakokinetika van efavirens is nie in pasiënte met ontoereikende nierfunksie bestudeer nie, minder as 1 % van efavirens word egter onveranderd in die urien uitgeskei. Derhalwe behoort die impak van ingekorte nierfunksie op die eliminasie van efavirens minimaal te wees.

Geriatriese gebruik
Kliniese studies met efavirens het nie genoeg individue van 65 jaar en ouer ingesluit nie. Gevolglik kon daar nie bepaal word of hulle anders as jonger individue reageer nie.

Pediatriese gebruik
Efavirens is nie in pediatriese pasiënte jonger as 3 jaar oud of wat minder as 13 kg weeg, bestudeer nie. Die tipe en frekwensie van newe-effekte was oor die algemeen soortgelyk aan dié in volwasse pasiënte, met die uitsondering van 'n hoër insidensie van 'n nuwe aanvang van uitslag in kinders (46 %) (sien **NEWE-EFFEKTE**). Die farmakokinetika van efavirens in pediatriese pasiënte was soortgelyk aan dié in volwassenes.

INDIKASIES
ZENFAR 600 word aangedui in kombinasie met antiretrovirusmiddels vir die behandeling van MIV-1 besmette volwassenes, adolessente en kinders wat 40 kg of meer weeg.

KONTRA-INDIKASIES
ZENFAR 600 word teenaangedui in pasiënte wat voorheen beduidende hipersensitiwiteit teen efavirens of enige van die komponente van **ZENFAR 600** getoon het.
Swangerskap en laktasie (sien **SWANGERSKAP EN LAKTASIE**).
ZENFAR 600 behoort nie gelyktydig saam met astemisool, kisapried, midasolam, triasolam, pimosied, bepridil of ergotderivate toegedien te word nie aangesien kompetisie vir CYP3A4 deur efavirens tot die inhibisie van hierdie medisyne mag lei en die potensiaal vir ernstige en/of lewensbedreigende newe-effekte (bv. hartaritmieë, verlengde sedering of respiratoriese onderdrukking) mag skep, asook nie saam met St. John se kruid nie, aangesien dit tot 'n verlies aan virologiese respons en moontlike weerstand mag lei.

WAARSKUWINGS
'n Weerstandbiedende virus ontwikkel vinnig wanneer 'n NNTTI soos **ZENFAR 600** as monoterapie toegedien word. **ZENFAR 600** moet daarom nie as 'n enkel middel gebruik word om MIV te behandel nie, of as enkel middel by 'n mislukte regimen gevoeg word nie. Die keuse van antiretrovirusmiddels wat in kombinasie met efavirens gebruik word, behoort oorweging aan die potensiaal vir virus-kruisweerstand te skenk.

INTERAKSIES
ZENFAR 600 is 'n induseerder van CYP3A4. Plasmakonsentrasies van **ZENFAR 600** mag deur substrate, inhibeerders of induseerders van CYP3A4 verander word. Net so mag **ZENFAR 600** die plasmakonsentrasies van medisyne wat deur CYP3A4 gemetaboliseer word, verander.

Meegaande antivirusmedisyne
Indinavir
Indinavir (800 mg elke 8 ure) toegedien saam met **ZENFAR 600**: As gevolg van ensieminduksie neem die AOK en K_{min} van indinavir met ongeveer 31 % en 18 %, respektiewelik af. Daarom behoort die dosis van indinavir van 800 mg na 1000 mg elke 8 ure verhoog te word wanneer **ZENFAR 600** en indinavir saam toegedien word. Geen dosisaanpassing is vir **ZENFAR 600** nodig wanneer dit saam met indinavir toegedien word nie.

Ritonavir
ZENFAR 600 (toegedien een keer per dag met slapenstyd) en ritonavir 500 mg (elke 12 ure toegedien) word nie goed verdra nie en word met 'n hoër frekwensie van kliniese newe-effekte (bv. duiseligheid, naarheid, parestesie), asook laboratoriumabnormaliteite (verhoogde lewerensieme) geassosieer. Die monitering van lewerensieme word aanbeveel wanneer **ZENFAR 600** in kombinasie met ritonavir gebruik word.

Sakinavir
Meegaande toediening van sakinavir (1200 mg toegedien 3 keer per dag) saam met **ZENFAR 600**: Die AOK en K_{maks} van sakinavir word met 62 % en 50 % respektiewelik verlaag. Die gebruik van **ZENFAR 600** in kombinasie met sakinavir as die enigste protease-inhibeerder word nie aanbeveel nie.

Rifampisien
Rifampisien verminder die AOK van **ZENFAR 600** met 26 % en K_{maks} met 20 %. Die **ZENFAR 600** dosis behoort na 800 mg/dag verhoog te word wanneer dit saam met rifampisien geneem word. Geen dosisaanpassing word vir rifampisien aanbeveel wanneer dit saam met **ZENFAR 600** toegedien word nie.

Makrolide antibiotika
Klaritromisien
Die mede-toediening van **ZENFAR 600** een keer per dag saam met klaritromisien lei tot 'n noemenswaardige effek van efavirens op die farmakokinetika van klaritromisien.
Die AOK en K_{maks} van klaritromisien neem met 39 % en 26 %, respektiewelik af, terwyl die AOK en K_{maks} van klaritromisien se hidroksiemetaboliet met 34 % en 49 % respektiewelik, toeneem wanneer dit in kombinasie met **ZENFAR 600** gebruik word. Die kliniese betekenis van hierdie veranderinge in die plasmavlakke van klaritromisien is nie bekend nie. Dit is onnodig om die **ZENFAR 600** dosis aan te pas wanneer dit saam met klaritromisien toegedien word. 'n Alternatief vir klaritromisien behoort oorweeg te word.

[illegible]

HMG-KoA reduktase-inhibeerders
Atorvastatien, pravastatien, simvastatien: Die plasmavlakke van atorvastatien, pravastatien en simvastatien mag laer wees.

Orale voorbehoedmiddels
Die AOK van 'n enkel dosis etinielestradiol word met 37 % deur **ZENFAR 600** verhoog. Geen noemenswaardige veranderinge word in die K_{maks} van etinielestradiol waargeneem nie. Die kliniese betekenis van hierdie effekte is nie bekend nie. 'n Enkel dosis etinielestradiol het geen effek op die K_{maks} of AOK van **ZENFAR 600** nie. Aangesien die potensiële interaksie van **ZENFAR 600** met orale voorbehoedmiddels nie ten volle gekarakteriseer is nie, behoort 'n betroubare metode van skeidingskontrasepsie saam met orale voorbehoedmiddels gebruik te word.

Metadoon
Die mede-toediening van **ZENFAR 600** saam met metadoon lei tot laer plasmavlakke van metadoon en tekens van opiaatonttrekking. Pasiënte behoort vir tekens van onttrekking gemoniteer te word en hul metadoondosis behoort waar nodig, verhoog te word om die onttrekkingsimptome te verlig.

St. John se kruid (*Hypericum perforatum*)
Pasiënte op **ZENFAR 600** behoort nie terselfdertyd produkte te gebruik wat St. John se kruid (*Hypericum perforatum*) bevat nie, aangesien daar verwag kan word dat dit tot laer plasmakonsentrasies van **ZENFAR 600** mag lei. Hierdie effek is as gevolg van 'n induksie van CYP3A4 en mag tot 'n verlies aan terapeutiese effek en die ontwikkeling van weerstand lei.

Kannabinoïede toetsinteraksie
ZENFAR 600 bind nie aan die kannabinoïede reseptors nie. Vals positiewe kannabinoïed uriene-toetsresultate is in vrywilligers wat **ZENFAR 600** ontvang het, aangemeld. Vals positiewe resultate is slegs met die CEDIA DAU Multivlak THC-bepaling, wat vir siftingsdoeleindes gebruik word, verkry. Dit is nie met ander kannabinoïedbepalings, insluitende toetse wat gebruik word om positiewe resultate te bevestig, verkry nie.

SWANGERSKAP EN LAKTASIE
Swangerskap
ZENFAR 600 mag fetale skade berokken wanneer dit gedurende die eerste trimester aan 'n swanger vrou toegedien word. Swangerskap behoort in vroue wat **ZENFAR 600** ontvang, verhoed te word. Skeidingskontrasepsie behoort altyd in kombinasie met ander metodes van voorbehoeding (bv. orale of hormonale voorbehoedmiddels) gebruik te word. Vroue wat moontlik swanger mag raak, behoort 'n swangerskapstoets vóór die inisiëring van **ZENFAR 600** te ondergaan.
Laktasie
Die veiligheid gedurende laktasie is nie vasgestel nie. Aangesien data uit dierestudies daarop dui dat die middel na die borsmelk mag versprei, word dit aanbeveel dat moeders wat **ZENFAR 600** gebruik nie hul babas borsvoed nie. Om die oordraging van MIV te voorkom, word dit aanbeveel dat MIV-besmette vroue nie hul babas onder enige omstandighede borsvoed nie.

DOSIS EN GEBRUIKSAANWYSINGS
Volwassenes
Die aanbevole dosis van **ZENFAR 600** in kombinasie met 'n protease-inhibeerder en/of nukleosiedanaloog trutranskriptase-inhibeerders (NTTI) is 600 mg oraal, een keer per dag.

Daar word aanbeveel dat ZENFAR 600 op 'n leë maag geneem word, verkieslik met slapenstyd. 'n Maaltyd ryk aan vet verhoog die absorpsie van ZENFAR 600 en behoort vermy te word.
Om die verdraagsaamheid van newe-effekte van die senuweestelsel te verbeter, word dosering met slapenstyd vir die eerste twee tot vier weke van terapie aanbeveel, asook in pasiënte wat aanhou om hierdie simptome te ondervind (sien **NEWE-EFFEKTE**).

Meegaande antiretrovirusterapie
ZENFAR 600 moet in kombinasie met ander antiretrovirusmedisyne toegedien word (sien **INTERAKSIES**).

Adolessente en kinders (17 jaar en jonger)
Die aanbevole dosis van **ZENFAR 600** in kombinasie met 'n protease-inhibeerder en/of nukleosiedanaloog trutranskriptase-inhibeerders (NTTI) is 600 mg oraal, een keer per dag, en kan slegs in volwassenes en kinders wat 40 kg of meer weeg, gebruik word.
ZENFAR 600 behoort slegs aan kinders toegedien te word wat tablette effektief kan sluk.

NEWE-EFFEKTE EN SPESIALE VOORSORGMAATREËLS
NEWE-EFFEKTE
Die mees dikwels aangemelde behandelingsverwante newe-effekte van 'n tenminste matige graad van erns in tenminste 5 % van pasiënte was uitslag (11,6 %), duiseligheid (8,5 %), naarheid (8,0 %), hoofpyn (5,7 %) en moegheid (5,5 %). Die mees merkbare newe-effekte wat met **ZENFAR 600** geassosieer word, is uitslag en simptome van die senuweestelsel (sien **SPESIALE VOORSORGMAATREËLS**).

__Metabolisme- en voedingsafwykings__
Frekwensie onbekend: Massatoename en massaverlies.

__Psigiatriese afwykings__
Dikwels: Abnormale drome, angs, depressie, slaaploosheid.
Minder dikwels: Aggressiewe reaksies, agitasie, emosionele onbestendigheid, manie, paranoia, psigose, euforie, beswyming, verwardheid, apatie, hallusinasies, selfmoordgedagtes en -pogings, senuweeagtigheid.
Frekwensie onbekend: Delusies, neurose, voltooide selfmoord.

__Afwykings van die senuweestelsel__
Dikwels: Duiseligheid, ingekorte konsentrasie, hoofpyn, slaapsug.
Minder dikwels: Geheueverlies, ataksie, afwykings van serebellêre koördinasie en balans, stuiptrekkings, hipoestesie, parestesie, beweeglikheid.
Frekwensie onbekend: Neuropatie.

__Oogafwykings__
Minder dikwels: Abnormale gesig.

__Oor- en labirintafwykings__
Minder dikwels: Tinnitus, duiseligheid.

__Hartafwykings__
Minder dikwels: Hartkloppings, hartkloppings en tagikardie.

[illegible]
Minder dikwels: Asma.
Frekwensie onbekend: Boonste lugweginfeksies, sinusitis, dispnee.

__Gastro-intestinale afwykings__
Dikwels: Naarheid, braking, diarree, dispepsie, buikpyn.
Minder dikwels: Anoreksie, smaakafwyking.
Frekwensie onbekend: Gastritis, gastroenteritis, gastroësofageale refluks, toename in eetlus, hardlywigheid en wanabsorpsie.

__Hepatobiliêre afwykings__
Minder dikwels: Hepatitis.

[illegible]
Dikwels: Uitslag, insluitende eriteem, verspreide makulopapulêre uitslag, droë afskilfering, pruritus, toename in sweet.
Minder dikwels: Uitslag, insluitende vesikulering, nat afskilfering, ulserasie, voelvormige eriteem, Stevens-Johnson se sindroom, toksiese epidermale nekrolise, nekrose wat chirurgie vereis, eksfoliatiewe dermatitis, eksseem, alopesie, urtikarie.
Frekwensie onbekend: Akne, seborree, foto-allergiese dermatitis.

[illegible]
Minder dikwels: Artralgie, mialgie.
Frekwensie onbekend: Miopatie.

[illegible]
Minder dikwels: Ginekomastie.
Frekwensie onbekend: Impotensie, afname in libido, toename in libido.

__Immuunstelselafwykings__
Minder dikwels: Allergiese reaksie.

[illegible]
Dikwels: Moegheid, pyn.
Minder dikwels: Astenie, malaise, sinkopee.
Frekwensie onbekend: Griepagtige simptome, herverspreiding/aansameling van liggaamsvet.

__Ondersoeke__
Dikwels: ALT > 5 BLN, AST > 5 BLN, GGT > 5 BLN; amilase > 2 BLN, glukose > 250 mg/dL, neutrofiele < 750/mm³.
Toename in lewerensiemvlakke.
Minder dikwels: Toename in serumcholesterol- en trigliseriedvlakke.

Die tipe en frekwensie van newe-effekte in kinders was oor die algemeen soortgelyk aan dié in volwasse pasiënte, behalwe dat uitslag meer dikwels in kinders aangemeld is en dikwels ook van 'n erger graad.

Veluitslag is gewoonlik gering-tot-matige makulopapulêre veluitbarstings wat binne die eerste twee weke na die begin van terapie met **ZENFAR 600** voorkom. In die meeste pasiënte verdwyn die uitslag binne 'n maand met voortgesette terapie met **ZENFAR 600**. Behandeling met **ZENFAR 600** kan in pasiënte wat terapie weens uitslag onderbreek het, hervat word. Die gebruik van gepaste antihistamiene en/of kortikosteroïede word aanbeveel wanneer **ZENFAR 600** hervat word (sien **SPESIALE VOORSORGMAATREËLS**).

Pasiënte wat **ZENFAR 600** gebruik moet gewaarsku word oor die potensiaal vir additiewe senuweestelseleffekte wanneer **ZENFAR 600** saam met alkohol of psigoaktiewe medisyne gebruik word.

SPESIALE VOORSORGMAATREËLS
Pasiënte behoort daarop ingelig te word dat **ZENFAR 600** nie 'n genesing van MIV-1 infeksie is nie, en dat hulle nog steeds siektes, insluitende opportunistiese infeksies wat met MIV-1 geassosieer word, mag opdoen. Pasiënte behoort onder sorg van 'n mediese praktisyn te bly terwyl hulle **ZENFAR 600** gebruik. Pasiënte behoort daarop gewys te word dat daar aangetoon is dat die gebruik van **ZENFAR 600** nie die risiko van oordraging van MIV-1 na ander persone deur seksuele kontak of bloedkontaminasie verminder nie.

ZENFAR 600 moet nie as 'n enkel middel gebruik word om MIV te behandel nie, en ook nie as 'n enkel middel bygevoeg word in 'n onsuksesvolle regimen nie.

Wanneer ander medikasies saam met **ZENFAR 600** voorgeskryf word, behoort die mediese praktisyn na die betrokke vervaardiger se voubiljet te verwys.

Indien enige antiretrovirusmedikasie in kombinasieterapie weens vermoedelike intoleransie onderbreek word, behoort ernstige oorweging geskenk te word aan die gelyktydige onttrekking van alle ander antiretrovirusmedikasies. Die antiretrovirusmedikasies behoort weer saam na die verdwyning van die intoleransiesimptome begin te word. Weens 'n toename in die potensiaal vir die seleksie van 'n mutante, niepoelkweerstandbiedende virus, word afwisselende monoterapie en sekwensiële [illegible]

[illegible]

Uitslag is aangemeld in kinders wat met **ZENFAR 600** behandel is en was in sommige pasiënte erg gewees. Profilakse met gepaste antihistamiene vóór inisiëring van terapie met **ZENFAR 600** in kinders, mag oorweeg word.

Senuweestelselsimptome: Simptome van die senuweestelsel is aangemeld (sien **newe-effekte**). Boonop bestaan daar verslagings van psigose-agtige reaksies soos delusies en ongewone gedrag (insluitende aggressiewe reaksies), hoofsaaklik in pasiënte met 'n geskiedenis van verstandsiekte of substansmisbruik. Erge, akute depressie (insluitende selfmoordgedagtes/-pogings) is ook af en toe aangemeld, veral in pasiënte met 'n vorige geskiedenis van depressie. Pasiënte behoort aangesê te word om onmiddellik hul dokter te raadpleeg as hulle hierdie simptome ondervind, aangesien die onttrekking van **ZENFAR 600** moontlik nodig mag wees.

Laktose: **ZENFAR 600** is nie geskik vir gebruik in individue met oorerflike afwykings van galaktosemie of glukose/galaktose wanabsorpsie-sindroom nie.

Spesiale populasies: Weens die uitgebreide sitochroom P450-gemedieerde metabolisme van **ZENFAR 600** en beperkte kliniese ondervinding in pasiënte met chroniese lewersiekte, behoort sorg aan die dag gelê te word wanneer **ZENFAR 600** aan pasiënte met lewersiekte toegedien word.

Die farmakokinetika van **ZENFAR 600** is nie in pasiënte met ontoereikende nierfunksie bestudeer nie, minder as 1 % van 'n **ZENFAR 600** dosis word egter onveranderd deur die niere uitgeskei. Die impak van ingekorte nierfunksie op die eliminasie van **ZENFAR 600** behoort derhalwe minimaal te wees.

'n Onvoldoende aantal bejaarde pasiënte is in kliniese studies geëvalueer om te bepaal of hulle anders as jonger pasiënte reageer.

Lewersiekte: In pasiënte met 'n bekende of vermoedelike geskiedenis van hepatitis B of C infeksie, asook in pasiënte wat met ander medikasies behandel is wat met lewertoksisiteit geassosieer word, word die monitering van lewerensieme aanbeveel.

In pasiënte met aanhoudende verhogings in serumaminotransferases van meer as 5 keer die boonste limiet van die normale reikwydte, behoort die voordeel van voortgesette terapie met **ZENFAR 600** opgeweeg te word teen die onbekende risiko van beduidende lewertoksisiteit (sien **newe-effekte**).

Cholesterol: Die monitering van cholesterol behoort oorweeg te word in pasiënte wat met **ZENFAR 600** behandel word.

Pediatriese gebruik
ZENFAR 600 is nie in pediatriese pasiënte jonger as 3 jaar oud of wat minder as 13 kg weeg, bestudeer nie.

Effek op die vermoë om te bestuur of om met masjinerie te werk
ZENFAR 600 mag duiseligheid, ingekorte konsentrasie en/of lomerigheid veroorsaak. Pasiënte behoort aangesê te word dat indien hulle hierdie simptome ondervind, hulle potensieel gevaarlike take soos om te bestuur of om met masjinerie te werk, behoort te vermy.

BEKENDE SIMPTOME VAN OORDOSERING EN BESONDERHEDE VAN DIE BEHANDELING DAARVAN
Sommige pasiënte wat per ongeluk 600 mg twee keer per dag geneem het, het 'n toename in senuweestelselsimptome aangemeld. Een pasiënt het onwillekeurige spiersametrekkings ondervind.
Die behandeling van oordosering met **ZENFAR 600** behoort algemene ondersteunende maatreëls in te sluit, insluitende monitering van lewenstekens en die observasie van die pasiënt se kliniese toestand. Die toediening van geaktiveerde houtskool mag gebruik word om die verwydering van ongeabsorbeerde efavirens aan te help. Daar bestaan geen spesifieke teenmiddel vir die oordosering met **ZENFAR 600** nie. Aangesien **ZENFAR 600** hoogs proteïengebonde is, is dit onwaarskynlik dat efavirens tot enige mate met dialise uit die bloed verwyder sal word.

IDENTIFIKASIE
Geel, kapsuulvormige, bikonvekse, filmbedekte tablette met "ML12" op die een kant gegraveer en glad aan die onderkant.

AANBIEDING
Ronde, wit HDPE houers met 'n wit deksel, met 30 tablette.

BERGINGSINSTRUKSIES
ZENFAR 600 behoort by kamertemperatuur by of onder 30 °C geberg te word. Hou dig toe en beskerm teen lig. HOU BUITE BEREIK VAN KINDERS.

REGISTRASIENOMMER
45/20.2.8/0084

NAAM EN BESIGHEIDSADRES VAN DIE HOUER VAN DIE REGISTRASIESERTIFIKAAT
Macleods Pharmaceuticals SA (Edms.) Bpk
Kantoorblok 1,
Bassonia Estate Office Park (Oos),
Cussonarylaan 1, Bassonia Rock
Uitbr. 12, Alberton.

DATUM VAN PUBLIKASIE VAN HIERDIE VOUBILJET
1 Oktober 2015

Pasiëntinligtingsblaadjie

LEES DIE HELE BLAADJIE SORGVULDIG VOORDAT U BEGIN OM ZENFAR 600 TE GEBRUIK
- Hou die blaadjie. U mag dit moontlik weer wil lees.
- Indien u enige verdere vrae het, raadpleeg u dokter of apteker.
- **ZENFAR 600** is vir u persoonlik voorgeskryf en u moet nie u medisyne met ander deel nie. Dit mag hulle skade aandoen, ook al toon hulle dieselfde simptome as u.

SKEDULERINGSTATUS

S4

NAAM VAN HIERDIE MEDISYNE
ZENFAR 600 tablette

ZENFAR 600 BEVAT DIE VOLGENDE
Elke tablet bevat efavirens 600 mg en laktosemonohidraat 400 mg.
Eksipiënte: Kroskarmellosenatrium, hidroksiepropielsellulose, mikrokristallyne sellulose, natriumlaurielsulfaat, magnesiumstearaat, Idoursiol, opadrygeel 03B52065 [bevat hidroksiepropielmetielsellulose, titaandioksied (CI 77891), poliëtileenglikol 400, ysteroksied (E172)].

WAARVOOR WORD ZENFAR 600 GEBRUIK
ZENFAR 600 word vir die behandeling van MIV-infeksie (menslike immuuntekortvirus) gebruik.
ZENFAR 600 is medisyne wat as antiretrovirusmiddels bekend staan. Dit behoort aan 'n groep medisyne wat as [illegible] (NTTI) bekend staan. **ZENFAR 600** raak nie van die MIV-infeksie ontslae nie; dit verminder slegs die aantal virusse in u liggaam en hou dit op 'n lae vlak. **ZENFAR 600** verhoog ook die CD4-telling in u bloed. CD4-selle is witbloedselle wat belangrik vir u liggaam se immuunfunksie is om te help beveg.

ZENFAR 600 word in kombinasie met ander medisyne (kombinasieterapie) gebruik om MIV in volwassenes, adolessente en kinders wat 40 kg of meer weeg, te behandel. Om u MIV-infeksie te beheer en om te keer dat u siekte erger word, moet u aanhou om al u medisyne te neem.

VOORDAT U ZENFAR 600 GEBRUIK
Indien u ZENFAR 600 gebruik, of indien dit aan u voorgeskryf is, is dit belangrik dat u u dokter of gesondheidsorg-professioneel daaroor inlig indien u aan enige van die kondisies hieronder genoem, ly:

U behoort nie ZENFAR 600 te gebruik:
- Indien u hipersensitief teen **ZENFAR 600** (efavirens) of teen enige van die bestanddele is nie.
- Indien u aan uitslag of enige ander velkondisie ly nie.
- Indien u swanger is of beplan om swanger te raak, of as u borsvoed nie.

Moenie **ZENFAR 600** aan kinders en volwassenes gee wat minder as 40 kg weeg nie.

Wees baie versigtig met ZENFAR 600
ZENFAR 600 genees nie MIV-infeksie nie en u mag aanhou om siektes wat met MIV-1 geassosieer word, te ontwikkel, insluitende opportunistiese infeksies. U behoort onder die toesig van 'n dokter te bly terwyl u **ZENFAR 600** gebruik. Daar is aangetoon dat die gebruik van **ZENFAR 600** nie die risiko van oordraging van MIV-1 na ander persone deur seksuele kontak of bloedkontaminasie verminder nie. Sorg behoort aan die dag gelê te word met die gebruik van **ZENFAR 600** in die volgende pasiënte:
- Indien u ooit aan lewersiekte gely het (insluitende hepatitis B of C).
- Indien u ooit aan 'n verstandelike siekte gely het of indien u dwelms of alkohol gebruik.
- Indien u ooit aan stuiptrekkings gely het of indien u medisyne vir stuiptrekkings gebruik.
- Indien u aan hoë cholesterol of trigliseriede ly.

Raadpleeg u dokter as enige van die bogenoemde op u van toepassing is. U mag moontlik bykomende ondersoeke benodig, insluitende bloedtoetse, terwyl u u medikasie gebruik.

Swangerskap en borsvoeding:
- Moenie **ZENFAR 600** gebruik indien u swanger is nie. Wanvorming is in die fetusse van diere waargeneem wat met **ZENFAR 600** gedurende dragtigheid behandel is. Daarom behoort swangerskap in vroue wat **ZENFAR 600** gebruik, vermy te word.
- Lig u dokter onmiddellik in as u swanger is of beoog om swanger te raak.
- Indien u 'n vrou is wat **ZENFAR 600** ontvang, behoort u altyd 'n betroubare vorm van skeidingskontrasepsie (bv. 'n kondoom) saam met ander vorms van kontrasepsie, insluitende orale (pil) of ander hormonale voorbehoedmiddels (bv. implantate, inspuitings) gebruik te word.
- Moenie borsvoed terwyl u **ZENFAR 600** gebruik nie.

Indien u swanger is of u baba borsvoed terwyl u **ZENFAR 600** gebruik, moet u asseblief u dokter, apteker of ander gesondheidsprofessioneel vir advies raadpleeg.

Bestuur en die gebruik van masjinerie:
- Duiseligheid, ingekorte konsentrasie en lomerigheid is gedurende die gebruik van **ZENFAR 600** aangemeld. Indien u hierdie simptome ondervind, behoort u potensieel gevaarlike take soos om te bestuur of om met masjinerie te werk, te vermy.

Belangrike inligting oor sommige van die bestanddele van ZENFAR 600
[illegible]

Die neem van ander medisyne saam met ZENFAR 600
[illegible]

- Astemisool (antihistamien gebruik vir hooikoors en ander allergiese reaksies)
- Kisapried (gebruik om maagrefluks te behandel)
- Midasolam (gebruik as kalmeermiddel vóór chirurgiese prosedures)
- Triasolam (gebruik om angs, depressie of slaaploosheid te behandel)
- Pimosied (gebruik om psigiatriese kondisies te behandel)
- Bepridil (gebruik om angina (borspyn) te behandel)
- Ergotderivate (gebruik om migraine te behandel asook tydens kraam/geboorte)

Sommige medisyne mag veroorsaak dat u meer waarskynlik newe-effekte sal ondervind, of dat die newe-effekte vererger. Dit mag vir u dokter nodig wees om die dosis aan te pas wanneer u **ZENFAR 600** gebruik. Hierdie medisyne sluit die volgende in:
- Indinavir, ritonavir, sakinavir (medisyne wat gebruik word om MIV te behandel)
- Rifampisien (word gebruik in die behandeling van tuberkulose (TB))
- Klaritromisien ('n antibiotika wat gebruik word om bakteriese infeksies te behandel)
- Orale voorbehoedmiddels (word gebruik om ongewenste swangerskap te voorkom)
- Metadoon (word gebruik in die behandeling van pyn en opioïede (bv. heroïen) verslawing
- St. John se kruid ('n kruieproduk wat as dieetsupplement verkoop word)

As u medisyne op 'n gereelde basis gebruik, insluitende aanvullende en alternatiewe medisyne, mag die gelyktydige gebruik van ZENFAR 600 ongewenste interaksies veroorsaak. Raadpleeg asseblief u dokter, apteker of ander gesondheidsprofessioneel vir advies.

HOE OM ZENFAR 600 TE GEBRUIK

Neem altyd ZENFAR 600 presies soos wat u dokter voorgeskryf het. Raadpleeg u dokter of apteker indien u onseker is. Indien u die indruk kry dat die effek van ZENFAR 600 te sterk of te swak is, moet u asseblief u dokter of apteker raadpleeg.

U moet **ZENFAR 600** op 'n leë maag met water neem, verkieslik met slapenstyd.
Deur **ZENFAR 600** saam met voedsel te neem, verhoog dit die hoeveelheid van die medisyne in u liggaam, wat tot 'n hoër frekwensie van newe-effekte mag lei.
Die aanbevole volwasse dosis van **ZENFAR 600** is 600 mg oraal, een keer per dag. Die aanbevole dosis vir adolessente en kinders (17 jaar en jonger) is 600 mg oraal, een keer per dag, en kan slegs in volwassenes en kinders gebruik word wat 40 kg of meer weeg. **ZENFAR 600** behoort slegs aan kinders toegedien te word wat tablette betroubaar kan sluk.

ZENFAR 600 moet in kombinasie met ander anti-MIV medisyne geneem word. Indien u **ZENFAR 600** alleen gebruik, mag dit nie werk nie.

Indien u meer ZENFAR 600 gebruik as wat u moet
Indien u per ongeluk te veel **ZENFAR 600** geneem het, kry onmiddellik mediese hulp deur u naaste dokter of gesondheidsorgprofessioneel te kontak.

In die geval van oordosering moet u u dokter of apteker raadpleeg. Indien nie een van hulle beskikbaar is nie, moet u na die naaste hospitaal of gifbeheersentrum gaan.

Indien u vergeet om u ZENFAR 600 te neem
Moenie 'n dosis **ZENFAR 600** oorslaan nie, aangesien dit veroorsaak dat dit moeiliker word om die virus te behandel. Indien u 'n dosis **ZENFAR 600** oorgeslaan het, moet u dit so gou as wat u onthou, neem. Indien dit egter byna tyd vir u volgende dosis is, moet u daardie dosis ignoreer en teruggaan na u normale doseerskedule. Moet nooit die dosis verdubbel nie.

MOONTLIKE NEWE-EFFEKTE
ZENFAR 600 mag ongewenste effekte veroorsaak. Sommige newe-effekte mag mediese aandag vereis.

Kry dringende mediese hulp as u enige tekens van die volgende allergiese reaksies toon:
- Netelroos, moeite met asemhaling, swelling van die gesig, lippe, tong of keel.

Kontak onmiddellik u dokter as u enige van die volgende ernstige newe-effekte ondervind:
- Psigiatriese simptome, insluitende verwardheid, erge depressie, selfmoordgedagtes, aggressie, uitermatige vrees, hallusinasies of abnormale gedrag.
- Koors met erge blaasvorming, afskilfering en 'n rooi velkleur of enige erge velreaksie.
- Stuiptrekkings (konvulsies).
- Naarheid, maagpyn, verlies aan eetlus, donkergekleurde urien, kleigekleurde stoelgang, geelsug (geelverkleuring van die vel of oë).

Raadpleeg u dokter as u enige van die volgende newe-effekte waarneem of as enige van hierdie simptome u bekommer of nie wil verdwyn nie:
- gewigstoename of -verlies
- duiseligheid
- gevoelloosheid, prikkeling
- beweging
- moeite om te konsentreer
- lomerigheid
- moeite om aan die slaap te raak
- ongewone drome
- hoofpyn
- afwykings van koördinasie en balans
- vergeetagtigheid
- verwardheid
- abnormale gevoel van vreugde
- onduidelike gesig
- suising in die ore
- sinusitis
- hartkloppings (vinnige, ongereelde hartklop)
- toename in hartritme
- asma
- naarheid, braking
- diarree of hardlywigheid
- maagpyn
- indigestie
- opgeblaasde maag
- toename in eetlus
- smaakafwykings
- veluitslag
- jeuk
- toename in sweet
- ekseem
- haarverlies
- akne
- verandering in velkleur
- spier- of gewrigspyn
- impotensie (verlies aan seksuele vermoë in mans), toename in seksuele drang (libido)
- moegheid of tekort aan energie
- hitte-golwe
- griepagtige simptome
- algemene gevoel van ongesteldheid
- pyn
- verandering in die vorm of posisie van liggaamsvet (veral in u arms, bene, gesig, nek, borste en heupe)

Nie al die newe-effekte wat vir ZENFAR 600 aangemeld is, word in hierdie blaadjie ingesluit nie. Indien u algemene gesondheid agteruitgaan terwyl u ZENFAR 600 gebruik, moet u asseblief u dokter, apteker of ander gesondheidsprofessioneel vir advies raadpleeg.

INLIGTING OOR DIE BERGING EN WEGDOEN VAN ZENFAR 600
Bewaar by of onder 30 °C. Hou dig toe en beskerm teen lig.
Enige medisyne wat verby hul vervaldatum is, en enige ongebruikte medisyne, kan aan u naaste apteek teruggbesorg word.
HOU ALLE MEDISYNE BUITE BEREIK EN GESIG VAN KINDERS.

AANBIEDING
Ronde, wit HDPE houers met 'n wit deksel, met 30 tablette.

IDENTIFIKASIE
Geel, kapsuulvormige, bikonvekse, filmbedekte tablette met "ML12" op die een kant gegraveer en glad aan die onderkant.

REGISTRASIENOMMER
45/20.2.8/0084

NAAM EN BESIGHEIDSADRES VAN DIE HOUER VAN DIE REGISTRASIESERTIFIKAAT
Macleods Pharmaceuticals SA (Edms.) Bpk
Kantoorblok 1,
Bassonia Estate Office Park (Oos),
Cussonarylaan 1, Bassonia Rock
Uitbr. 12, Alberton.

DATUM VAN PUBLIKASIE VAN HIERDIE INLIGTINGSBLAD
1 Oktober 2015

MASTER COPY

MACLEODS

PACKAGING RESEARCH & DEVELOPMENT

Restricted Circulation

(Front Page)

ARTWORK / PRINTPROOF APPROVAL FORM

1. Product: ZENFAR 600 (Efavirenz Tablets 600 mg)	
2. Country: South Africa	3. Packaging component: Package Insert & Patient Information Leaflet
4. No. of Colours: 1 Colour	5. Pantone Shade No.: Black
6. Specification: 40 gsm bible paper	
7. Machine Layout No.: NA	8. Dimensions: 435 x 450 mm
9. Design / Style: NA	10. Item code No.: PM02766501
11. Artwork has been made: Actual Size	12. Pharma code No.: 18782 mini
13. Barcode/NDC no: NA	14. Supersedes Item code No: NA
15. Revision no: 00	16. File Name : E:\ANDA Regulatory\South Africa\EFAVIRENZ 600\Zenfar 600\01\Zenfar 600 PI & PIL PM02766501.cdr
Approved By:	17. Location: BADDI

PRD	M.A. HOLDER	MEDICAL/RAD	QC	PRODN	QA
03/05/18	Shahaboodeen Charfaray	03/05/18	09/05/18	11/05/18	16/05/18

Note: 1. To follow overleaf checklist for approval of Artwork / Print proof.

Instructions to Vendor :

1. Before processing, please ensure First pull out / Commercial supply should match with approved Artwork with respect to Design, Size, Fonts & Text.
2. Print proof to represent full printing area with Station Numbers.

FRM/CQA/021/04-01

Reason for revision :	Item code	Artwork Release Date	Artwork Implementation Date
1) New Artwork for South Africa	PM02766501		

UNCONTROLLED COPY