

[®] **زادیوا** 
دی متیل فومارات

کپسول انتریک کوتد

پیش از شروع مصرف این دارو، محتوای دفترچه
راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف زادیوا® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی زادیوا® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده‌است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده‌است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



زادیوا® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما زادیوا® و نام ژنریک آن دی متیل فومارات است. زادیوا® دارویی است که در درمان ام اس عودکننده استفاده می‌شود. این دارو با تغییر عملکرد سیستم ایمنی از آسیب بیشتر دستگاه عصبی جلوگیری می‌کند.

این دارو به شکل کپسول حاوی میکرو تبلت‌های انتریک‌کوتد می‌باشد که در دوزهای ۱۲۰ میلی‌گرمی و ۲۴۰ میلی‌گرمی به صورت زیر موجود است:

- دوز ۱۲۰ میلی‌گرمی در بلیستر ۱۴ عددی و ۱ بلیستر در یک جعبه دارو

- دوز ۲۴۰ میلی‌گرمی در بلیستر ۱۴ عددی و ۴ بلیستر در یک جعبه دارو

در ساخت این فرآورده از دی متیل فومارات به عنوان ماده موثره و از کلوتیدال سیلیکون دی‌اکساید، میکرو کریستالین سلولز، کراس کارملوز سدیم، سدیم لوریل سولفات، منیزیم استئارات، متاکریلیک اسید کوپولیمر، تری اتیل سیترات، تالک،

سایمتیکون و پلی سوربات ۸۰ به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.



زادیوا® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

این دارو در درمان بیماری مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) عودکننده تجویز می‌شود.



چه افرادی نباید زادیوا® را دریافت کنند؟

داروی زادیوا® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به دی متیل فومارات یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اید. در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی زادیوا® آورده شده است.



قبل از دریافت داروی زادیوا® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی حساسیت به دی متیل فومارات و یا هر کدام از اجزاء سازنده‌ی دارو را دارید؛
- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید و یا در دوران شیردهی هستید؛
- اگر مبتلا به هر نوع عفونتی هستید و یا تعداد گلبول‌های سفید شما کاهش یافته است؛
- اگر مبتلا به بیماری زمینه‌ای دیگری هستید؛
- پزشک باید قبل از شروع درمان با این دارو، آزمایش‌های کامل پزشکی شامل شمارش کامل سلولهای خونی و آنزیمهای کبدی را برای حصول اطمینان از مناسب بودن دارو برای شما تجویز کند؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه،

مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛

- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید و همچنین مشاهده علائمی که نشان‌دهنده حساسیت هستند مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، سرفه، تورم صورت، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری در خود



ایمنی مصرف زادیوا® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

تصمیم مصرف یا عدم مصرف این دارو در دوران بارداری با سنجش میزان سود و ریسک دارو برای بیمار توسط پزشک معالج صورت می‌گیرد.
میزان ترشح زادیوا® در شیر مادر شناخته‌شده نیست؛ لذا مصرف این دارو در طی شیردهی باید با احتیاط و توصیه‌ی پزشک باشد.

نہا آیا زادیوا® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا زادیوا® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

- مصرف همزمان زادیوا® با داروهایی که باعث تغییر در عملکرد سیستم ایمنی می‌شوند می‌تواند ریسک ابتلا به عفونت را افزایش دهد. از جمله این داروها می‌توان به این موارد اشاره کرد: آدالیمومب، اتانرسپت، فینگولیمود، اینفلکسی‌مب، ناتالی‌زومب و ...

- مصرف همزمان زادیوا® با برخی از واکسن‌ها (سرخک، آبله، هپاتیت، ب.ث.ژ، اوریون، سرخجه، آنفولانزا و ...) بنا بر دوز استفاده شده و مدت زمان مصرف

زادیوا® ممکن است موجب افزایش ریسک ابتلا به عفونت شود.

- مصرف همزمان زادیوا® با داروی فینگولیمود می‌تواند ریسک ابتلا به عفونت را افزایش دهد. با توجه به طولانی بودن مدت زمان باقی ماندن دارو در خون بعد از مصرف، حتماً پزشک خود را در صورت استفاده از این دارو آگاه کنید.

- در صورت مصرف این داروها حتماً پزشک خود را مطلع کنید: آلمتوزومب، آزاتیوپرین، کلدریبین، دنوزومب و هر نوع واکسنی که اخیراً استفاده شده و یا برای شما تجویز شده است.

کپسول زادیوا® چگونه تجویز می‌شود؟



- کپسول زادیوا® را دقیقاً طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف کپسول اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می‌دهد.

- کپسول زادیوا® را می‌توان با معده‌ی خالی و یا بعد از غذا مصرف کرد. مصرف

بعد از غذای این دارو می‌تواند عوارض گوارشی و یا گرگرفتگی را کاهش دهد.

- از جویدن، خردکردن و بازکردن کپسول‌های زادیوا® خودداری نمایید.

- در طول درمان با کپسول‌های زادیوا®، ممکن است شما به صورت مرتب نیاز به انجام تست خون داشته باشید.


- از قطع ناگهانی دارو در طول درمان خود اجتناب کنید و تنها با دستور پزشک نحوه‌ی مصرف داروی خود را تغییر دهید.

- کپسول زادیوا® را در دمای اتاق، دور از رطوبت و نور و در داخل جعبه اصلی نگهداری کنید.


- جهت دورانداختن کپسول‌های استفاده نشده به صورت ایمن با پزشک یا داروساز خود مشورت نمایید.

- چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف زادیوا® سوال دیگری در ذهن دارید، با


پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

دوز زادیوا®، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟ 

دوز متداول این دارو در درمان ام اس ۱۲۰ میلی‌گرم است که به صورت خوراکی و دو بار در روز است که بعد از یک هفته به ۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز افزایش می‌یابد.

در صورت مصرف بیش از حد زادیوا® چه باید کرد؟ 

چنانچه زادیوا® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید.

در صورت فراموشی مصرف یک دوز زادیوا® چه اقدامی باید انجام دهید؟ 

- در صورت فراموشی مصرف یک دوز، داروی فراموش شده را به محض به

یادآوردن استفاده کرده و دوز بعدی را طبق روال تجویز دارو ادامه دهید.

- در صورت نزدیکی زمان استفاده دوز فراموش شده به نوبت بعدی مصرف، داروی فراموش شده را مصرف ننمایید و دوز بعدی را طبق روال تجویز ادامه دهید.

- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.

- در صورت فراموش کردن بیش از یک دوز از زادیوا®، برای نحوه‌ی ادامه‌ی مصرف دارویتان با پزشک خود مشورت نمایید.

⚠ در طی مصرف زادیوا® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- قبل از دریافت هرگونه مداخله پزشکی و جراحی، به پزشک و یا دندانپزشک خود مصرف داروی زادیوا® را اطلاع دهید.

- مصرف داروی زادیوا® می‌تواند باعث گرگرفتگی شود. مصرف این دارو همراه با غذا و یا مصرف آسپیرین ۳۰ دقیقه قبل از مصرف زادیوا® می‌تواند تعداد دفعات بروز گرگرفتگی را کاهش دهد. مصرف آسپیرین می‌تواند شدت بروز گرگرفتگی را نیز کاهش دهد. بنابراین در خصوص امکان مصرف آسپیرین همزمان با مصرف زادیوا® با پزشک معالج خود صحبت کنید.

- مصرف داروی زادیوا® ممکن است باعث ایجاد یک عارضه‌ی بسیار خطرناک مغزی به نام لوکوانسفالوپاتی مالتی لوکال پیش‌رونده (PML) شود که می‌تواند باعث ناتوانی و حتی مرگ شود. حتما در صورت بروز عوارضی همچون گیجی، اختلال حافظه، افسردگی، تغییر در اعمال و کردار، ضعف در یک طرف بدن، اختلال در صحبت کردن و فکر کردن، عدم تعادل و یا تغییر در بینایی پزشک خود را در اسرع وقت مطلع کنید.

- زادیوا® ممکن است قدرت دفاعی بدن شما را در برابر عفونت‌ها کاهش دهد.

لذا در طول درمان با این دارو از تماس با افراد بیمار خودداری کنید. در صورت مشاهده هرگونه علامت ابتلا به عفونت مانند تب، لرز و گلودرد با پزشک خود تماس بگیرید.

- در طول درمان با زادیوا® حتما تمامی آزمایش‌های توصیه شده از طرف پزشک از جمله آزمایش‌های مربوط به آنزیم‌های کبدی را انجام دهید و ایشان را در جریان نتایج آنها قرار دهید.

- در صورت شیردهی، بارداری و یا احتمال بارداری مانند تاخیر در زمان قاعدگی، خونریزی غیر طبیعی و قطع کردن روش جلوگیری از بارداری و یا قصد اقدام به بارداری حتما پزشک خود را مطلع کنید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش،

قرمزی، پوست‌پوست شدن همراه یا بدون تب، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان و یا گلو، خس‌خس سینه، احساس تنگی در قفسه‌ی سینه و گلو، سختی در تنفس و صحبت کردن و یا خشونت غیرعادی صدا، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

- در صورت بروز هرگونه علائم عفونت شامل تب ۳۸ درجه‌ی سانتی‌گراد و یا بالاتر، لرز، سوزش شدید گلو، گوش و یا درد در ناحیه سینوس‌ها، سرفه، افزایش یا تغییر در رنگ خلط، احساس درد در هنگام تخلیه ادرار، زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که ترمیم نمی‌شوند، خارش یا درد در ناحیه مقعد؛

- هرگونه تغییر در وضعیت روانی خود مثل گیجی، اختلال حافظه، افسردگی و یا تغییر در اعمال و کردار؛

- کاهش بینایی؛

- احساس ضعف در یک طرف بدن؛

- مشکل در راه رفتن و صحبت کردن؛

- تب، درد هنگام بلع و هرگونه علامتی از سرماخوردگی و آنفولانزا؛

- درد شدید معده؛


- احساس گرمای شدید، سوزن سوزن شدن و یا احساس سوزش؛

- در صورت مشاهده هرگونه عارضه‌ای که به مرور زمان بهتر نشده و یا بدتر شود، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.


نپا زادیوا® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، زادیوا® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.


عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی زادیوا® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

آیا می‌دانید منظور از **عوارض بسیار شایع** چیست؟ 

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.

آیا می‌دانید منظور از **عوارض شایع** چیست؟ 

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰٪-۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

آیا می‌دانید منظور از **عوارض نادر** چیست؟ 

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

بعضی از عوارض جانبی زادیوا® در ابتدای مصرف دارو ممکن است رخ دهد و در طول درمان و همزمان با سازگاری بدن شما با دارو این علائم ممکن است از بین

برود. پزشک و داروساز شما می‌توانند در مورد راهکارهای کاهش و از بین بردن این عوارض شما را راهنمایی نمایند.

عوارض بسیار شایع زادیوا® عبارتند از:

- گر گرفتگی
- دردهای شکمی
- اسهال
- تهوع
- ابتلا به عفونت

عوارض شایع زادیوا® عبارتند از:

- استفراغ
 - عوارض پوستی: راش، اریتما و خارش
 - سوءهاضمه
 - دفع پروتئین در ادرار
 - افزایش سطح آنزیم کبدی AST
 - کاهش لنفوسیت‌های خون
- عوارض مهم یا تهدید کننده حیات زادیوا® عبارتند از:

- ائوزینوفیلی (گذرا)
- آنژیوادم

- آنافیلاکسی

- لوکوانسفالوپاتی مالتی لوکال پیش‌رونده

زادیوا® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟



زادیوا® را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد، دور از نور و رطوبت و در درون جعبه اصلی نگهداری نمایید.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

زادیوا® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.



نکات کلی که ضمن مصرف زادیوا® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری‌تان بهبود نیافت و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.

- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.

- از مصرف زادیوا® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.

- تمام داروهای خود از جمله زادیوا® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.

- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را از پزشک یا داروساز خود بیاموزید.

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه،

فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنانچه در مورد زادیوا® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:
مارس ۲۰۱۷ برابر با فروردین ماه ۱۳۹۶



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
کرج-ایران

ایران، البرز- کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی
تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷
فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷
پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com
وب سایت: www.nanoalvand.com
پاسخگویی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳



Zadiva[®]
Dimethyl Fumarate

Enteric-coated Capsules

Read all of this leaflet carefully for
complete instruction

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Multiple Sclerosis

DIMETHYL FUMARATE is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Dosing Information

The starting dose for DIMETHYL FUMARATE is 120 mg twice a day orally. After 7 days, the dose should be increased to the maintenance dose of 240 mg twice a day orally.

Temporary dose reductions to 120 mg twice a day may be considered for individuals who do not tolerate the maintenance

dose. Within 4 weeks, the recommended dose of 240 mg twice a day should be resumed. Discontinuation of DIMETHYL FUMARATE should be considered for patients unable to tolerate return to the maintenance dose. The incidence of flushing may be reduced by administration of DIMETHYL FUMARATE with food. Alternatively, administration of non-enteric coated aspirin (up to a dose of 325 mg) 30 minutes prior to DIMETHYL FUMARATE dosing may reduce the incidence or severity of flushing.

DIMETHYL FUMARATE should be swallowed whole and intact. DIMETHYL FUMARATE should not be crushed or chewed and the capsule contents should not be sprinkled on food. DIMETHYL FUMARATE can be taken with or without food.

2.2. Blood Test Prior to Initiation of Therapy

A complete blood cell count (CBC) including lymphocyte count

should be obtained before initiation of therapy.

Obtain serum aminotransferase, alkaline phosphatase, and total bilirubin levels prior to treatment with DIMETHYL FUMARATE.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

DIMETHYL FUMARATE is available as hard gelatin capsules containing enteric-coated micro tablets of 120 mg or 240 mg of dimethyl fumarate. The 120 mg capsules have a green cap and whisper green body. The 240 mg capsules have a reflex blue cap and a green body.

4. CONTRAINDICATIONS

DIMETHYL FUMARATE is contraindicated in patients with known

hypersensitivity to dimethyl fumarate or to any of the excipients of DIMETHYL FUMARATE. Reactions have included anaphylaxis and angioedema.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Anaphylaxis and Angioedema

DIMETHYL FUMARATE can cause anaphylaxis and angioedema after the first dose or at any time during treatment. Signs and symptoms have included difficulty breathing, urticaria, and swelling of the throat and tongue. Patients should be instructed to discontinue DIMETHYL FUMARATE and seek immediate medical care.

5.2. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has occurred

in patients with MS treated with DIMETHYL FUMARATE. PML is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus (JCV) that typically only occurs in patients who are immunocompromised, and that usually leads to death or severe disability.

PML has also occurred in the post-marketing setting in the presence of lymphopenia ($<0.8 \times 10^9$ /L) persisting for more than 6 months. While the role of lymphopenia in these cases is uncertain, the majority of cases occurred in patients with lymphocyte counts $<0.5 \times 10^9$ /L

At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold DIMETHYL FUMARATE and perform an appropriate diagnostic evaluation. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

5.3. Lymphopenia

DIMETHYL FUMARATE may decrease lymphocyte counts. DIMETHYL FUMARATE has not been studied in patients with pre-existing low lymphocyte counts.

Obtain a CBC, including lymphocyte count, before initiating treatment with DIMETHYL FUMARATE, 6 months after starting treatment, and then every 6 to 12 months thereafter, and as clinically indicated. Consider interruption of DIMETHYL FUMARATE in patients with lymphocyte counts less than 0.5×10^9 /L persisting for more than six months. Given the potential for delayed recovery after discontinuation of DIMETHYL FUMARATE, consider following of lymphocyte counts, continue to obtain lymphocyte counts until their recovery if DIMETHYL FUMARATE is discontinued or interrupted due to lymphopenia. Consider withholding treatment from patients with serious infections until resolution. Decisions about whether or not to restart DIMETHYL

FUMARATE should be individualized based on clinical circumstances.

5.4. Flushing

DIMETHYL FUMARATE may cause flushing (e.g., warmth, redness, itching, and/or burning sensation). Flushing symptoms generally began soon after initiating DIMETHYL FUMARATE and usually improved or resolved over time. In the majority of patients who experienced flushing, it was mild or moderate in severity. Administration of DIMETHYL FUMARATE with food may reduce the incidence of flushing. Alternatively, administration of non-enteric coated aspirin (up to a dose of 325 mg) 30 minutes prior to DIMETHYL FUMARATE dosing may reduce the incidence or severity of flushing.

5.5. Liver Injury

Clinically significant cases of liver injury have been reported in patients treated with DIMETHYL FUMARATE in the postmarketing setting. The

onset has ranged from a few days to several months after initiation of treatment with DIMETHYL FUMARATE. Signs and symptoms of liver injury, including elevation of serum aminotransferases to greater than 5-fold the upper limit of normal and elevation of total bilirubin to greater than 2-fold the upper limit of normal have been observed. These abnormalities resolved upon treatment discontinuation. Some cases required hospitalization. None of the reported cases resulted in liver failure, liver transplant, or death. However, the combination of new serum aminotransferase elevations with increased levels of bilirubin caused by drug-induced hepatocellular injury is an important predictor of serious liver injury that may lead to acute liver failure, liver transplant, or death in some patients.

Elevations of hepatic transaminases (most no greater than 3 times the upper limit of normal) were observed during controlled trials.

Obtain serum aminotransferase, alkaline phosphatase (ALP), and

total bilirubin levels prior to treatment with DIMETHYL FUMARATE and during treatment, as clinically indicated. Discontinue DIMETHYL FUMARATE if clinically significant liver injury induced by DIMETHYL FUMARATE is suspected.

6. ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Anaphylaxis and Angioedema.
- Progressive multifocal leukoencephalopathy.
- Lymphopenia
- Flushing
- Liver injury

>10%:

Cardiovascular: Flushing (40%)

Gastrointestinal: Abdominal pain (18%), diarrhea (14%), nausea (12%)

1% to 10%:

Dermatologic: Pruritus (8%), skin rash (8%), erythema (5%)

Gastrointestinal: Vomiting (9%), dyspepsia (5%)

Genitourinary: Albumin in urin (6%)

Hematologic: Lymphocytopenia (2% to 6%)

Hepatic: Increased serum AST (4%)

<1% (Limited to important or life-threatening):

Anaphylaxis, angioedema, eosinophilia (transient), progressive multifocal leukoencephalopathy

7. DRUG INTERACTIONS

Major drug interactions

Vaccines (Inactivated, live), Adalimumab, Leflunomide, Etanercept, Certolizumab, Fingolimod, Golimumab, Infliximab, Natalizumab, Teriflunomide, Tofacitinib

Moderate drug interactions

Vaccines (Inactivated, live), Alemtuzumab, Alefacept, Anakinra, Riloancept, Azathioprine, Canakinumab, Cladribine, Roflumilast,

Denosumab, Efalizumab, Skin Test Antigens Omacetaxine, Ustekinumab

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Pregnancy Category: **C**

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. DIMETHYL FUMARATE is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using appropriate contraception. DIMETHYL FUMARATE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.2. Nursing Mothers

Excretion in breast milk unknown/use caution

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when DIMETHYL FUMARATE is administered to a nursing woman.

8.3. Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.4. Geriatric Use

Clinical studies of DIMETHYL FUMARATE did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

9. DESCRIPTION

ZADIVA[®] contains DIMETHYL FUMARATE which is provided

as capsules containing Enteric-coated micro tablets for oral administration, containing 120 mg or 240 mg of dimethyl fumarate consisting of the following inactive ingredients:

Silicified microcrystalline cellulose, Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose PH101, Colloidal silicon dioxide, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Methacrylic acid copolymer type-A (Eudragit L100), Triethyl citrate, Talc, Isopropanol, Purified water, Methacrylic acid copolymer dispersion (Eudragit L30 D-55), Simethicon, Polysorbate 80 (Tween 80).

10. CLINICAL PHARMACOLOGY

10.1. Mechanism of Action

The mechanism by which dimethyl fumarate (DMF) exerts its

therapeutic effect in multiple sclerosis is unknown. DMF and the metabolite, monomethyl fumarate (MMF), have been shown to activate the Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) pathway in vitro and in vivo in animals and humans. The Nrf2 pathway is involved in the cellular response to oxidative stress. MMF has been identified as a nicotinic acid receptor agonist in vitro.

10.2. Pharmacokinetics

Distribution: $V_{d_{ss}}$: MMF: 53-73 L

Protein binding: MMF: 27% to 45%

Metabolism: Undergoes rapid and extensive presystemic hydrolysis by esterases to its active metabolite, monomethyl fumarate (MMF); MMF is further metabolized via the tricarboxylic acid (TCA) cycle with no CYP involvement in metabolism. Major serum metabolites include: MMF, fumaric acid, citric acid, and glucose.

Half-life elimination: MMF: ~1 hour

Time to peak: 2-2.5 hours

Excretion: CO₂ via exhalation (~60%); urine (16%; trace amounts as unchanged MMF), feces (1%)

11. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

11.1. How supplied

ZADIVA[®] is available as hard gelatin capsules containing enteric-coated micro tablets of 120 mg or 240 mg of dimethyl fumarate. ZADIVA[®] is available as follows:

–14 capsules of 120 mg ZADIVA[®] are in a blister and 1 blister is packaged in one box.

–14 capsules of 240 mg ZADIVA[®] are in a blister and 4 blisters are packaged in one box.

11.2. Storage Conditions:

Store below 30°C (86°F). Protect the capsules from light. Store in original container.

11.3. Handling and Disposal:

ZADIVA[®] capsules should not be opened, broked or chewed.

Disclaimer: This leaflet was last approved in March 2017. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use DIMETHYL FUMARATE safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: www.nanoalvand.com

Last revision: March 2017



Manufacturing Authorization Holder &
Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj, IRAN

W. 7 St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran

TEL: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com