

ریگانزا[®] وریکونازول

پودر برای تهیه محلول
غلیظ جهت انفوزیون

این دفترچه را قبل از شروع مصرف حتما مطالعه نمایید



Ricanza[®] Voriconazole

Powder for Concentrate for
Solution for Infusion

Read the package leaflet before use



HP15745852-0.xxxx
B.xxxxxx

Hoodis Pars Print & Design

Name: Cover Leaflet Ricanza
Edit: 02
Date: 17.03.99
Hoodis Code: HP.15745852-0.xxxx
Size: 65 x 65 mm



Black



Pantone 7437 C

®
ریکا ترا
وریکونازول

پودر برای تهیه محلول غلیظ جهت انفوزیون

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

پیش از شروع مصرف ریکانزا® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی ریکانزا® 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 شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، 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 وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com مراجعه فرمایید.



ریکانزا® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما ریکانزا® و نام ژنریک آن وریکونازول است. ریکانزا® به دسته‌ای از داروهای ضد قارچ به نام آزول‌ها تعلق دارد. ریکانزا® دارویی است که در درمان انواع عفونت‌های قارچی کاربرد دارد. این دارو با اختلال در سنتز جزء کلیدی دیواره سلولی قارچ به نام ارگوسترول، باعث تضعیف ساختار و عملکرد دیواره سلولی آن می‌گردد و از این طریق رشد و تکثیر قارچ‌های بیماری‌زا را متوقف می‌کند.

این دارو به شکل پودر لیوفیلیزه استریل بوده و به صورت بسته‌بندی‌های تک عددی و در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم موجود می‌باشد.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از سولفوبوتیل اتر بتا سیکلودکسترین سدیم استفاده شده است.



ریکانزا® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

ریکانزا® در درمان عفونت‌های قارچی زیر ممکن است طبق نظر پزشک تجویز گردد:

- آسپرژیلوزیس مهاجمی
- کاندیدمیا در بیماران غیر نوتروپنیک و سایر عفونت‌های ناشی از قارچ کاندیدا از جمله عفونت‌های منتشر شده در پوست و عفونت‌های موجود در شکم، کلیه، دیواره مثانه و زخم‌ها
- کاندیدیازیس مری
- عفونت‌های جدی قارچی ناشی از سودوسپوریوم آپوسپوروم و گونه‌های فوزاریوم شامل فوزاریوم سلوانی در بیمارانی که عدم تحمل یا عود نسبت به سایر درمان‌ها داشته‌اند.

ریکانزا® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در

اینجا به آنها اشاره نشده است نیز به کار رود.

چه افرادی نباید ریکانزا® را دریافت کنند؟



داروی ریکانزا® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به وریکونازول و یا مواد جانبی موجود در ریکانزا® را داشته‌اید؛
- در صورت مصرف داروهای ترفنادین، آستمیزول، سیزاپراید، پیموزاید و کوئینیدین، به دلیل افزایش غلظت پلاسمایی این داروها و امکان ایجاد مشکلات قلبی؛
- در صورت مصرف داروی سیرولیموس، به دلیل افزایش غلظت پلاسمایی این دارو؛
- در صورت مصرف داروهای ریفامپین، کاربامازپین و باریتورات‌های طولانی اثر (فتوباریتال)، به دلیل امکان کاهش غلظت پلاسمایی

ریکانزا® و کاهش اثربخشی این دارو؛

- در صورت مصرف داروی افویرنز با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت یا دوزهای بالاتر؛
- در صورت مصرف دوز بالای ریتوناویر (۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) به دلیل کاهش غلظت پلاسمایی ریکانزا® و کاهش اثربخشی این دارو؛
- در صورت مصرف داروی ریفاوتین؛
- در صورت مصرف الکل‌وئیدهای ارگوت (ارگوتامین و دی‌هیدرو ارگوتامین)، به دلیل افزایش غلظت پلاسمایی این الکل‌وئیدها و امکان ایجاد ارگوتیسم؛
- در صورت مصرف گیاه علف چای، به دلیل امکان کاهش غلظت پلاسمایی ریکانزا® و کاهش اثربخشی این دارو؛



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

- اگر سابقه‌ی واکنش حساسیتی به وریکونازول و یا سایر اجزای سازنده‌ی ریکانزا® را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را داشته‌اید و همچنین علامتی از حساسیت را تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس‌خس سینه، خستگی، سرفه، تورم صورت، زبان، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛
- اگر سابقه حساسیت به سایر داروهای ضد قارچ از دسته آزول‌ها، مانند ایتراکونازول، فلوکونازول و کتوکونازول را داشته‌اید؛
- اگر در حال دریافت داروهای آستمیزول، کاربامازپین، سیزاپراید، دی‌هیدرو ارگوتامین، افاورنیز، ارگونوین، ارگوتامین، اورولیموس، فلوکونازول، متیل ارگونوین، مگوباربیتال، فنوباربیتال، پیموزاید،

کوئینیدین، ریفابوتین، ریفامپین، ریتوناویر، سیرولیموس، ترفنادین و یا علف چای هستید؛

- در صورت پایین یا بالا بودن میزان کلسیم، منیزیم یا پتاسیم در خون؛
- در صورت داشتن سابقه ابتلا به بیماری قلبی یا اختلال ریتم قلب؛
- در صورت داشتن سابقه ابتلا به مشکلات کبدی و کلیوی؛
- در صورت داشتن سابقه انجام شیمی درمانی یا پیوند مغز استخوان؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛
- اگر در دوران شیردهی هستید و یا قصد انجام این کار را دارید؛
- اگر باردار هستید یا قصد باردار شدن دارید؛ زیرا این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود؛



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

مصرف ریکانزا® در دوران بارداری ممنوع است. ریکانزا® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. طی مصرف این دارو از روش‌های مطمئن برای جلوگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

ریکانزا® می‌تواند با برخی از قرص‌های ضدبارداری تداخل داشته باشد؛ طی درمان، در مورد بهترین شیوه پیشگیری از بارداری با پزشک خود مشورت کنید.

میزان ترشح ریکانزا® در شیر مادر شناخته شده نیست؛ لذا اگر در دوران شیردهی هستید و یا قصد انجام این کار را دارید در این مورد با پزشک خود مشورت نمایید.

در مورد مدت زمان لازم برای استفاده از روش‌های پیشگیری از

بارداری و عدم شیردهی بعد از خاتمه درمان با این دارو، با پزشک خود مشورت نمایید.

نپا آیا ریکانزا® 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 کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا ریکانزا® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- التریپتان داروی مورد استفاده در درمان میگرن
- فنی‌توئین داروی مورد استفاده در درمان تشنج
- امپرازول داروی مورد استفاده در درمان زخم معده و

- استاتین‌ها مانند لواستاتین، آتورواستاتین و سیمواستاتین
 - داروهای مورد استفاده در درمان سرطان مانند وین‌کریستین، وین‌بلاستین، وینورلبین و اورولیموس
 - داروهای ضد درد قوی مانند آلفنتانیل، فنتانیل، اکسی‌کدون، سوفنتانیل و هیدروکدون
 - داروهای ضد درد و التهاب از دسته داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مانند آسپرین، سلکوکسیب، دیکلوفناک، ایبوپروفن و ناپروکسن
 - داروهای مورد استفاده در پیشگیری از رد پیوند مانند سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سیرولیموس
 - داروهای مورد استفاده در درمان فشار خون بالا
 - داروهای ضد بارداری خوراکی
- تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی ریکانزا® نیست، لذا

- اثنی‌عشر، سوءهاضمه و رفلاکس
- متادون داروی مورد استفاده در ترک اعتیاد
- تتوفیلین داروی مورد استفاده در درمان آسم
- وارفارین داروی مورد استفاده در جلوگیری از تشکیل لخته خون
- فلوکونازول داروی مورد استفاده در درمان عفونت‌های قارچی
- داروهای مورد استفاده در درمان ایدز مانند افویرنز، ریتوناویر، ایندیناویر، آمپرناویر، دلاویریدین، نلفیناویر، نویراپین و ساکویناویر
- داروهای مورد استفاده در درمان دیابت از دسته سولفونیل‌اوره‌ها مانند گلی‌بنکلامید، گلی‌کلازید، گلی‌پیزاید، گلی‌بوراید و تولبوتامید
- داروهای مورد استفاده در درمان بی‌خوابی و اضطراب از دسته بنزودیازپین‌ها مانند آلپرازولام، میدازولام و تری‌آزولام
- داروهای مورد استفاده در کاهش کلسترول از دسته

در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.




ریکانزا® چگونه تجویز می‌شود؟

- ریکانزا® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می‌شود.
- پزشک شما زمان و میزان داروی دریافتی شما را تعیین می‌کند.
- این دارو به صورت آهسته طی ۱ تا ۳ ساعت برای شما انفوزیون می‌گردد.
- قبل از مصرف ریکانزا® پزشک ممکن است برای شما آزمایش خون تجویز کند.
- قبل از شروع درمان ممکن است پزشک جهت بررسی عملکرد قلب برای شما نوار قلب تجویز کند.
- قبل از مصرف ریکانزا® در هر دوره از درمان حتماً از باردار

نبودن خود مطمئن شوید.

- در صورت احساس سرگیجه، تهوع، گرگرفتگی، تب، افزایش ضربان قلب، بشورات پوستی، غش، احساس سبکی در سر، خارش، تعریق، گرفتگی قفسه سینه یا احساس سختی در تنفس در حین تزریق فوراً به پرستار خود اطلاع دهید.

- چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف ریکانزا® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

نحوه آماده‌سازی محلول ریکانزا® برای تزریق وریدی به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان) 

در ابتدا باید محلول‌سازی اولیه برای تعداد مورد نیاز از ویال بر اساس دوز تجویز شده انجام شود.

ابتدا ۱۹ میلی‌لیتر از آب استریل قابل تزریق را به پودر داخل ویال اضافه کنید (پیشنهاد می‌گردد از سرنگ با حجم ۲۰

میلی لیتر استفاده گردد تا مطمئن شوید حجم دقیق ۱۹ میلی لیتر کشیده شده است). ویال را تکان دهید تا پودر یا کیک داخل ویال به طور کامل حل شده و محلول شفاف حاصل شود. در این حالت غلظت محلول نهایی داخل ویال ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر خواهد بود (Extractable Volume = ۲۰ mL).

محلول غلیظ ایجاد شده باید بلافاصله برای انفوزیون رقیق گردد. به منظور تهیه محلول آماده انفوزیون، با استفاده از سرنگ حجم مناسب از محلول غلیظ آماده شده (براساس وزن بدن بیمار) را به طور آسپتیک به حجم مناسب از محلول انفوزیون اضافه کنید تا غلظت محلول نهایی در محدوده ۰/۵ تا ۵ میلی گرم در میلی لیتر قرار گیرد. قبل از رقیق سازی نهایی، به منظور داشتن فضای کافی در کیسه انفوزیون، حداقل به میزان حجم محلول غلیظ اولیه از حجم محلول انفوزیون مورد مصرف را دور بریزید.

محلول آماده انفوزیون را به لحاظ عدم وجود ذره و یا تغییر رنگ

بررسی نمایید و بلافاصله پس از آماده سازی انفوزیون کنید.

محلول رقیق آماده شده باید طی ۱ تا ۳ ساعت با حداکثر سرعت ۳ mg/kg/hour انفوزیون گردد.

محلول های انفوزیون قابل استفاده عبارتند از:

سرم دکستروز ۵٪ و سدیم کلراید ۰/۹٪

سرم دکستروز ۵٪ و سدیم کلراید ۰/۴۵٪

سرم دکستروز ۵٪ و رینگر لاکتات

سرم دکستروز ۵٪ و پتاسیم کلراید ۲۰ mEq

سرم سدیم کلراید ۰/۹٪


سرم رینگر لاکتات

سرم سدیم کلراید ۰/۴۵٪

سرم دکستروز ۵٪

ریکانزا® نباید با محلول سدیم بی‌کربنات ۴/۲٪ رقیق شود.


ویال‌های ریکانزا® برای یک بار مصرف است. باقیمانده دارو را دور بریزید.

 **دوز، فواصل تجویز و طول دوره درمان با ریکانزا® چقدر است؟**

دوز دارو، فواصل تجویز و طول دوره درمان بسته به نوع عفونت، میزان پاسخ‌دهی، وزن، سایر داروهای مصرفی، عوارض جانبی، شرایط و سن بیمار متفاوت است. پزشک معالج براساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد.

در طول درمان با توجه به نتایج تست‌های خونی و قلبی صورت گرفته از شما ممکن است دوز دارو تعدیل گردد.

در صورت سوالات بیشتر در این زمینه با پزشک خود مشورت کنید.

 **در صورت مصرف بیش از حد ریکانزا® چه باید کرد؟**

از آنجایی که داروی ریکانزا® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

در صورت بروز هرگونه مشکل، بلافاصله پزشک یا پرستار خود را در جریان بگذارید.



طی مصرف ریکانزا® 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 ریکانزا® را اطلاع دهید.
- از مصرف دارو بیشتر از طول دوره تعیین شده توسط پزشک بپرهیزید. ممکن است دچار عفونت ثانویه شوید.
- از مصرف دارو کمتر از طول دوره تعیین شده توسط پزشک، حتی در صورت بهبود سریع علائم بپرهیزید. ممکن است سبب بازگشت عفونت و ایجاد مقاومت به دارو شود.
- تا زمان آگاهی از تاثیر ریکانزا® بر هوشیاری و بینایی شما، از رانندگی و انجام فعالیت‌هایی که نیاز به هوشیاری و بینایی کامل دارند بپرهیزید.
- ریکانزا® ممکن است سبب تغییر در بینایی مانند تاری دید و حساسیت به نور شود. در طول روز به منظور محافظت چشم‌ها

از نور از عینک آفتابی استفاده کنید و هنگام رانندگی یا انجام فعالیت‌هایی که نیاز به بینایی کامل دارند مراقب باشید.

- از رانندگی در شب بپرهیزید.
- چنانچه برای مدت طولانی در حال مصرف این دارو هستید ممکن است پزشک برای شما معاینه چشم انجام دهد.
- چراغ روشن ممکن است سبب آزار چشم‌ها شود. در این صورت از عینک آفتابی استفاده نمایید.
- به دلیل افزایش حساسیت پوست، از قرار گرفتن در معرض نور خورشید و چراغ‌های خورشیدی و برنزه کردن اجتناب کنید. به منظور محافظت از آفتاب از ضدآفتاب، عینک آفتابی و لباس مناسب استفاده کنید.
- در کودکان با احتیاط و تحت نظر پزشک مصرف شود.
- در بیماران با رژیم کنترل شده سدیم با احتیاط مصرف شود.
- در طول درمان ممکن است پزشک برای شما آزمایش خون

تجویز کند.

- در طول درمان خود از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.
- پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی اعم از نسخه‌های و غیر نسخه‌ای (گیاهی، مکمل، ویتامین و...) قرار دهید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



- در صورت بروز علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، تاول، تورم یا پوست پوست شدن همراه یا بدون تب، خس‌خس سینه، احساس تنگی در قفسه سینه یا گلو، احساس سختی در تنفس، بلعیدن یا تکلم، خشونت غیرعادی صدا، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان یا گلو فوراً پزشک خود را مطلع سازید.

- در صورت بروز علائمی نظیر کم شدن حجم ادرار یا ناتوانی در ادرار کردن، وجود خون در ادرار، افزایش وزن زیاد، تورم در پا، مچ

پا یا دست‌ها، احساس خستگی یا تنگی نفس فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه آسیب به کلیه باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر حالت تهوع، استفراغ، علائم شبه آنفولانزا، خارش، خستگی یا زرد شدن پوست و چشم‌ها، بی‌اشتهایی، درد شکمی، تیره شدن رنگ ادرار یا روشن شدن رنگ مدفوع فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه آسیب به کبد باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر درد معده بسیار شدید، کمردرد بسیار شدید یا حالت تهوع بسیار شدید فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه التهاب پانکراس باشند.

- در صورت مشاهده علائمی نظیر تغییرات خلق و خو، گیجی، درد یا ضعف عضلات، ضربان قلب غیر طبیعی، تشنج، بی‌اشتهایی یا استفراغ کردن فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند ناشی از اختلالات الکترولیتی باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر سردرد یا سرگیجه شدید، بیهوش شدن یا تغییر در بینایی فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه بالا یا پایین بودن فشار خون باشند.

- در صورت مشاهده علائمی نظیر گیجی، احساس خواب‌آلودگی، تشنگی زیاد، افزایش اشتهای، تکرر ادرار، گرگرفتگی، نفس کشیدن سریع یا بوی بد نفس فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه بالا بودن قند خون باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر بشورات پوستی روی گونه‌ها یا قسمت‌های دیگر بدن، آفتاب سوختگی آسان، درد عضلات و مفاصل، درد قفسه سینه یا تنگی نفس یا تورم در بازوها یا پاها فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه لوپوس باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر قرمزی، تورم، تاول یا پوست پوست شدن پوست همراه یا بدون تب، التهاب یا قرمزی چشم‌ها یا ایجاد زخم در دهان، گلو، بینی یا چشم‌ها فوراً

پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه سندرم استیون-جانسون (واکنش پوستی بسیار شدید) باشند.

همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

- تب یا لرز

- ضربان قلب سریع یا تپش قلب، احساس لرزش در قفسه سینه، تنگی نفس و سرگیجه ناگهانی

- آفتاب سوختگی

- مشکلات مربوط به بینایی، تاری دید، تغییرات در دیدن رنگ‌ها، حساسیت چشم‌ها به نور، چشم درد

- احساس درد در استخوان و مفاصل

- تغییرات ذهنی یا خلقی مانند توهم (دیدن یا شنیدن چیزهایی که وجود ندارند)

- کبودی و خونریزی سریع

- حساسیت پوست نسبت به نور، تغییر رنگ پوست
- ضربان قلب آهسته، نبض ضعیف، غش کردن، تنفس آهسته
- تعریق زیاد
- التهاب
- عدم بهبود و یا بدتر شدن عوارض جانبی و یا هرگونه مشکل دیگر

ریکانزا® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟



مانند تمامی داروهای دیگر، ریکانزا® 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

ریکانزا® 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.

عوارض بسیار شایع ریکانزا® عبارتند از:

- افزایش فشار خون
- بثورات پوستی
- کاهش پتاسیم خون، افزایش پتاسیم خون
- استفراغ، حالت تهوع، درد شکمی، اسهال
- افزایش آلکالین فسفاتاز خون، افزایش آلانین آمینوترانسفراز خون، افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش آسپارات آمینو ترانسفراز خون، افزایش بیلی‌روبین خون
- اختلال در بینایی
- افزایش کراتینین خون
- خونریزی بینی
- تب

عوارض شایع ریکانزا® عبارتند از:

- کاهش فشار خون، ادم محیطی، افزایش ضربان قلب، کاهش ضربان قلب، گرگرفتگی، تپش قلب، التهاب سیاهرگ، سنکوب، سکته قلبی حاد، آریتمی دهلیزی و بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی و بطنی، نارسایی قلبی، بزرگ شدن سایز قلب، نرسیدن خون کافی به مغز، مرگ ناگهانی سلول‌های مغز، درد قفسه سینه، لخته شدن خون در سیاهرگ‌های عمقی، ادم، عفونت لایه داخلی قلب، افت فشار خون وضعیتی، طولانی شدن زمان خونریزی، آمبولی ریوی، گشاد شدن عروق
- سردرد، توهم، سرگیجه، بی‌قراری، پریشانی، اضطراب، ناهماهنگی حرکت عضلات، لرز، افسردگی، تغییرات سریع و اغراق‌آمیز در خلق و خو، کاهش دمای بدن، بی‌خوابی، بی‌حالی، احساس سوزن‌سوزن شدن، تشنج، سرگیجه، دیدن رویاهای غیرعادی، اختلال حرکتی، فراموشی،

ادم مغزی، خونریزی مغزی، کما، سردرگمی، هذیان، فراموشی، خواب‌آلودگی، التهاب مغز، سرخوشی، علائم اکستراپیرامیدال، درد پهلوی، سندرم گیلن باره، سفت شدن عضلات، از دست رفتن حواس در بخشی از بدن، افزایش فشار خون مغزی، میاستنی، نورالژی، نوروپاتی، درد، روان‌پریشی، افکار خودکشی، صرع تونیک-کلونیک، اختلال صدا

- درماتیت آلرژیک، آلوپسی، درماتیت تماسی، درماتیت، خارش، کهیر، سلولیت، التهاب لب، تعریق زیاد، خون‌مردگی، اگزما، اریتم مولتی‌فرم، فورونکولوزیس، بثورات پوستی، پسوریازیس، تغییر رنگ پوست، حساسیت پوست به نور، سندرم استیون-جانسون، اگزما

- کاهش یا افزایش قند خون، کاهش یا افزایش کلسیم خون، کاهش یا افزایش فسفات خون، کاهش آلومین خون، کاهش یا افزایش منیزیم خون، افزایش گاما گلوتامیل

ترانسفراز، نارسایی غدد فوق کلیوی، وجود آلومین در ادرار، عدم تحمل گلوکز، کاهش میل جنسی، دیابت بی‌مزه، وجود گلوکز در ادرار، افزایش کلسترول خون، کاهش یا افزایش سدیم خون، پرکاری تیروئید، افزایش اوریک اسید خون، کم‌کاری تیروئید، افزایش لاکتات دهیدروژناز

- التهاب دهان، نفخ شکم، یبوست، اختلال در جریان صفرا، سوء هاضمه، فقدان حس چشایی، بی‌اشتهایی، التهاب کیسه صفرا، تشکیل سنگ کیسه صفرا، التهاب دوازدهه، اختلال بلع، زخم مری، التهاب مری، زخم معده، خونریزی دستگاه گوارش، خونریزی لثه، رشد بیش از حد لثه در اطراف دندان، التهاب لثه، التهاب زبان، استفراغ همراه با خون، سوراخ شدن روده، مدفوع سیاه‌رنگ و بدبو، بیماری مربوط به غشای مخاطی، زخم دهان، التهاب پانکراس، بزرگ شدن غده پاراتیروئید، زخم دوازدهه، التهاب صفاق، التهاب مقعد و بیماری‌های مربوط به مقعد، التهاب دهان و

لبها، خشکی دهان

- خونریزی غیرطبیعی رحم، احتباس ادرار، قاعدگی دردناک، سوزش ادرار، التهاب اپیدیدیم، وجود خون در ادرار، ناتوانی جنسی، مشکلات کلیوی، کاهش حجم ادرار، درد لگنی، افزایش اوره در ادرار، بی‌اختیاری ادرار، عفونت مجرای ادراری، خونریزی رحم، خونریزی واژن
- کاهش پلاکت‌های خون، کم‌خونی، کاهش گلبول‌های سفید، کاهش سلول‌های خون، کم‌خونی آپلاستیک، سرکوب مغز استخوان، افزایش تعداد ائوزینوفیل‌ها، کم‌خونی همولایتیک، التهاب کانال‌های لنفاوی، ملانوما، کم‌خونی مگالوبلاستیک، کم‌خونی میکروسیتیک، لکه‌های قرمز زیر پوست ناشی از خونریزی، خونریزی مقعد، بزرگ شدن طحال، سرطان سلول سنگفرشی
- نتایج غیرطبیعی آزمایش‌های کبد، زردی، تجمع غیرطبیعی مایعات در شکم، نارسایی کبد، التهاب کبد، بزرگ شدن

اندازه کبد

- افزایش واکنش حساسیتی، آنژیوادم
- بیماری پیوند در برابر میزبان
- عفونت باکتریایی و قارچی، تبخال
- التهاب، عفونت و درد محل تزریق
- درد مفاصل، احساس ضعف، درد ماهیچه، آرتروز، کم‌درد، افزایش کراتین فسفوکیناز، گرفتگی عضلات پا، بیماری مربوط به عضلات، نرم شدن استخوان‌ها، نکروز استخوان، پوکی استخوان، لرزش
- حساسیت چشم به نور، التهاب بافت ملتحمه چشم، سندرم خشکی چشم، التهاب قرنیه چشم، التهاب پلک‌ها، کوررنگی، کدورت قرنیه، دوبینی، درد چشم، گشاد شدن مردمک چشم، شب‌کوری، التهاب عصب بینایی، خونریزی شبکیه، التهاب شبکیه چشم، نقص میدان بینایی



ریکانزا® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

دارو را در دمای ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد و جهت محافظت از نور تا زمان مصرف درون جعبه نگهداری نمایید.

پس از آماده‌سازی، فرآورده باید شفاف و عاری از ذره باشد، در غیر این صورت از مصرف آن خودداری نمایید.

به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده بعد از محلول‌سازی و رقیق‌سازی باید فوراً مصرف شود و محلول باقیمانده دور ریخته شود.

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

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

- وزوز گوش، ناشنوایی، درد گوش، التهاب کانال گوش خارجی، اختلال شنوایی

- نارسایی کلیوی، کاهش کراتینین خون، ورم کلیه، افزایش نیتروژن اوره خون، التهاب کلیه، درد کلیوی

- سرفه، تنگی نفس، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، خلط خونی، سفت شدن راه‌های هوایی، گرفتگی بینی، نارسایی تنفسی، تنفس سریع، سیانوز، علائم شبه آنفولانزا، کمبود اکسیژن، التهاب گلو، تجمع بیش از حد مایع در شش‌ها، ذات‌الریه، ادم ریوی، اختلال سیستم تنفسی، التهاب مخاط بینی، سینوزیت

عوارض **نادر** ریکانزا® عبارتند از:

نارسایی حاد کلیوی، تغییرات در ناخن‌ها، حساسیت به نور، تجمع بیش از حد فلوراید در استخوان‌ها



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

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافته 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 ریکانزا® در شرایطی که به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله ریکانزا® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی‌کنید سوال کنید. این اقدامات به حفاظت محیط زیست کمک می‌کند.

- 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 ریکانزا® 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:

آوریل ۲۰۲۰ برابر با اردیبهشت ۱۳۹۹



نانوفناوران دارویی الوند
NANO ALVAND

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
تهران-ایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای فناوری
فراورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کدپستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Rianza[®]
Voriconazole

**Powder for Concentrate for Solution
for Infusion**

**Read all of this leaflet carefully for complete
instruction**

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Invasive Aspergillosis

VORICONAZOLE for injection is indicated in adults and pediatric patients (2 years of age and older) for the treatment of invasive aspergillosis (IA). In clinical trials, the majority of isolates recovered were *Aspergillus fumigatus*. There was a small number of cases of culture-proven disease due to species of *Aspergillus* other than *A. fumigatus*.

1.2. Candidemia in Non-neutropenic Patients and Other Deep Tissue Candida Infections

VORICONAZOLE for injection is indicated in adults and pediatric patients (2 years of age and older) for the treatment of candidemia in non-neutropenic patients and the following *Candida* infections:

disseminated infections in skin and infections in abdomen, kidney, bladder wall, and wounds.

1.3. Esophageal Candidiasis

VORICONAZOLE for injection is indicated in adults and pediatric patients (2 years of age and older) for the treatment of esophageal candidiasis (EC) in adults and pediatric patients 2 years of age and older.

1.4. Scedosporiosis and Fusariosis

VORICONAZOLE for injection is indicated for the treatment of serious fungal infections caused by *Scedosporium apiospermum* (asexual form of *Pseudallescheria boydii*) and *Fusarium* spp. including *Fusarium solani*, in adults and pediatric patients (2 years of age and older) intolerant of, or

refractory to, other therapy.

1.5. Usage

Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (including histopathology) should be obtained prior to therapy to isolate and identify causative organism(s). Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known. However, once these results become available, antifungal therapy should be adjusted accordingly.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Important Administration Instructions for Use in All Patients

VORICONAZOLE for injection requires

reconstitution to 10 mg/mL and subsequent dilution to 5 mg/mL or less prior to administration as an infusion, at a maximum rate of 3 mg/kg per hour over 1 to 3 hours.

Administer diluted VORICONAZOLE for injection by intravenous infusion over 1 to 3 hours only. Do not administer as an IV bolus injection.

2.2. Use of VORICONAZOLE for injection With Other Parenteral Drug Products

Blood products and concentrated electrolytes

VORICONAZOLE for injection must not be infused concomitantly with any blood product or short-term infusion of concentrated electrolytes, even if the two infusions are running in separate intravenous lines (or cannulas). Electrolyte disturbances such as

hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalcemia should be corrected prior to initiation of and during VORICONAZOLE for injection therapy.

Intravenous solutions containing (non-concentrated) electrolytes

VORICONAZOLE for injection can be infused at the same time as other intravenous solutions containing (non-concentrated) electrolytes, but must be infused through a separate line.

Total parenteral nutrition (TPN)

VORICONAZOLE for injection can be infused at the same time as total parenteral nutrition, but must be infused in a separate line. If infused through a multiple-lumen catheter, TPN needs to be administered using a different port from the one

used for VORICONAZOLE for injection.

2.3. Recommended Dosing Regimen in Adults

Invasive aspergillosis and serious fungal infections due to *Fusarium* spp. and *Scedosporium apiospermum*

See Table 1. Therapy must be initiated with the specified loading dose regimen of intravenous VORICONAZOLE for injection on Day 1 followed by the recommended maintenance dose (RMD) regimen. Intravenous treatment should be continued for at least 7 days. Once the patient has clinically improved and can tolerate medication given by mouth, the oral tablet form or oral suspension form of VORICONAZOLE may be utilized. The recommended oral maintenance dose of 200

mg achieves a voriconazole exposure similar to 3 mg/kg intravenously; a 300 mg oral dose achieves an exposure similar to 4 mg/kg intravenously. Switching between the intravenous and oral formulations is appropriate because of the high bioavailability of the oral formulation in adults.

Candidemia in non-neutropenic patients and other deep tissue *Candida* infections

See Table 1. Patients should be treated for at least 14 days following resolution of symptoms or following last positive culture, whichever is longer.

Esophageal Candidiasis

See Table 1. Patients should be treated for a minimum of 14 days and for at least 7 days following resolution of symptoms.

Table 1: Recommended Dosing Regimen (Adults)

Infection	Maintenance Dose ^{a,b}		
	Intravenous infusion	Intravenous infusion	Oral ^c
Invasive Aspergillosis ^d	6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours	4 mg/kg every 12 hours	200 mg every 12 hours
Candidemia in nonneutropenic patients and other deep tissue Candida infections	6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours	3-4 mg/kg every 12 hours ^e	200 mg every 12 hours
Esophageal Candidiasis	Not Evaluated ^f	Not Evaluated ^f	200 mg every 12 hours
Scedosporiosis and Fusariosis	6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours	4 mg/kg every 12 hours	200 mg every 12 hours

^a Increase dose when VORICONAZOLE is co-administered with phenytoin or efavirenz; Decrease dose in patients with hepatic impairment.

^b In healthy volunteer studies, the 200 mg oral every 12 hours dose provided an exposure (AUC_t) similar to a 3 mg/kg intravenous infusion every 12 hours dose; the 300 mg oral every 12 hours dose provided an exposure (AUC_t) similar to a 4 mg/kg intravenous infusion every 12 hours dose.

^c Adult patients who weigh less than 40 kg should receive half of the oral maintenance dose.

^d In a clinical study of IA, the median duration of intravenous VORICONAZOLE for injection therapy was 10 days (range 2 to 85 days). The median duration of oral VORICONAZOLE therapy was 76 days (range 2 to 232 days).

^e In clinical trials, patients with candidemia received 3 mg/kg intravenous infusion every 12 hours as primary therapy, while patients with other deep tissue Candida infections received 4 mg/kg every 12 hours as salvage therapy. Appropriate dose should be based on the severity and nature of the infection.

^f Not evaluated in patients with EC.

Method for Adjusting the Dosing Regimen in Adults

If patient's response is inadequate, the oral

maintenance dose may be increased from 200 mg every 12 hours (similar to 3 mg/kg intravenously every 12 hours) to 300 mg every 12 hours (similar to 4 mg/kg intravenously every 12 hours). For adult patients weighing less than 40 kg, the oral maintenance dose may be increased from 100 mg every 12 hours to 150 mg every 12 hours. If patient is unable to tolerate 300 mg orally every 12 hours, reduce the oral maintenance dose by 50 mg steps to a minimum of 200 mg every 12 hours (or to 100 mg every 12 hours for adult patients weighing less than 40 kg).

If patient is unable to tolerate 4 mg/kg intravenously every 12 hours, reduce the intravenous maintenance dose to 3 mg/kg every 12 hours.

2.4. Recommended Dosing Regimen in Pediatric Patients

The recommended dosing regimen for pediatric patients 2 to less than 12 years of age and 12 to 14 years of age with body weight less than 50 kg is shown in Table 2. For pediatric patients 12 to 14 years of age with a body weight greater than or equal to 50 kg and those 15 years of age and above regardless of body weight, administer the adult dosing regimen of VORICONAZOLE.

Table 2: Recommended Dosing Regimen for Pediatric Patients 2 to less than 12 years of age and 12 to 14 years of age with body weight less than 50 kg[^]

Infection	Loading Dose	Maintenance Dose	
		Intravenous infusion	Oral
Invasive Aspergillosis [*]	9 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours	8 mg/kg every 12 hours after the first 24 hours	9 mg/kg every 12 hours (maximum dose of 350 mg every 12 hours)
Candidemia in nonneutropenics and other deep tissue Candida infections [†]			
Scedosporiosis and Fusariosis			

Esophageal Candidiasis [†]	Not Evaluated	4 mg/kg every 12 hours	9 mg/kg every 12 hours (maximum dose of 350 mg every 12 hours)
-------------------------------------	---------------	------------------------	--

[^] Based on a population pharmacokinetic analysis in 112 immunocompromised pediatric patients aged 2 to less than 12 years of age and 26 immunocompromised pediatric patients aged 12 to less than 17 years of age.

^{*} In the Phase 3 clinical trials, patients with IA received intravenous (IV) treatment for at least 6 weeks and up to a maximum of 12 weeks. Patients received IV treatment for at least the first 7 days of therapy and then could be switched to oral VORICONAZOLE.

[†] Study treatment for primary or salvage invasive candidiasis and candidemia (ICC) or EC consisted of intravenous VORICONAZOLE for injection, with an option to switch to oral therapy after at least 5 days of IV therapy, based on subjects meeting switch criteria. For subjects with primary or salvage ICC, VORICONAZOLE was administered for at least 14 days after the last positive culture. A maximum of 42 days of treatment

was permitted. Patients with primary or salvage EC were treated for at least 7 days after the resolution of clinical signs and symptoms. A maximum of 42 days of treatment was permitted.

Initiate therapy with an intravenous infusion regimen. Consider an oral regimen only after there is a significant clinical improvement. Note that an 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

Oral bioavailability may be limited in pediatric patients 2 to 12 years with malabsorption and very low body weight for age. In that case, intravenous VORICONAZOLE for injection administration is recommended.

Method for Adjusting the Dosing Regimen in Pediatric Patients

Pediatric Patients 2 to less than 12 years of age and 12 to 14 years of age with body weight less than 50 kg:

If patient response is inadequate and the patient is able to tolerate the initial intravenous maintenance dose, the maintenance dose may be increased by 1 mg/kg steps. If patient response is inadequate and the patient is able to tolerate the oral maintenance dose, the dose may be increased by 1 mg/kg steps or 50 mg steps to a maximum of 350 mg every 12 hours. If patients are unable to tolerate the initial intravenous maintenance dose, reduce the dose by 1 mg/kg steps. If patients are unable to tolerate the oral maintenance dose, reduce the dose by 1 mg/kg or 50 mg steps.

Pediatric patients 12 to 14 years of age weighing greater than or equal to 50 kg and 15 years of age and older regardless of body weight:

Use the optimal method for titrating dosage recommended for adults.

2.5. Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment

Adults

The maintenance dose of VORICONAZOLE should be reduced in adult patients with mild to moderate hepatic impairment, Child-Pugh Class A and B. There are no PK data to allow for dosage adjustment recommendations in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Duration of therapy should be based on the severity of the patient's underlying disease, recovery from immunosuppression, and clinical response.

Adult patients with baseline liver function tests (ALT, AST) of up to 5 times the upper limit of normal (ULN) were included in the clinical program. Dose adjustments are not necessary for adult patients with this degree of abnormal liver function, but continued monitoring of liver function tests for further elevations is recommended.

It is recommended that the recommended VORICONAZOLE loading dose regimens be used, but that the maintenance dose be halved in adult patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class A and B).

VORICONAZOLE has not been studied in adult patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class C) or in patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C disease. VORICONAZOLE has been associated with elevations in liver function tests and with clinical signs of liver damage, such as jaundice. VORICONAZOLE should only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity.

Pediatric Patients

Dosage adjustment of VORICONAZOLE in pediatric patients with hepatic impairment has not been established.

2.6. Dosage Modifications in Patients with Renal Impairment

Adult Patients

The pharmacokinetics of orally administered VORICONAZOLE are not significantly affected by renal impairment. Therefore, no adjustment is necessary for oral dosing in patients with mild to severe renal impairment.

In patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance <50 mL/min) who are receiving an intravenous infusion of VORICONAZOLE for injection, accumulation of the intravenous vehicle, SBECD, occurs. Oral VORICONAZOLE should be administered to these patients, unless an assessment of the benefit/risk to the patient

justifies the use of intravenous VORICONAZOLE for injection. Serum creatinine levels should be closely monitored in these patients, and, if increases occur, consideration should be given to changing to oral VORICONAZOLE therapy.

Voriconazole is hemodialyzed with clearance of 121 mL/min. The intravenous vehicle, SBECD, is hemodialyzed with clearance of 55 mL/min. A 4-hour hemodialysis session does not remove a sufficient amount of VORICONAZOLE to warrant dose adjustment.

Pediatric Patients

Dosage adjustment of VORICONAZOLE in pediatric patients with renal impairment has not been established.

2.7. Dosage Adjustment When Co-Administered With Phenytoin or Efavirenz

The maintenance dose of voriconazole should be increased when co-administered with phenytoin or efavirenz. Use the optimal method for titrating dosage.

2.8. Preparation and Intravenous Administration of VORICONAZOLE for Injection

Reconstitution

The powder is reconstituted with 19 mL of Water For Injection to obtain an extractable volume of 20 mL of clear concentrate containing 10 mg/mL of voriconazole. It is recommended that a standard 20 mL (non-automated) syringe be used to ensure that the exact amount (19.0 mL) of Water For Injection is dispensed. Discard the vial if a vacuum does not

pull the diluent into the vial. Shake the vial until all the powder is dissolved.

Dilution

VORICONAZOLE for injection must be infused over 1 to 3 hours, at a concentration of 5 mg/mL or less. Therefore, the required volume of the 10 mg/mL VORICONAZOLE concentrate should be further diluted as follows (appropriate diluents listed below):

1. Calculate the volume of 10 mg/mL VORICONAZOLE concentrate required based on the patient's weight (see Table 3).
2. In order to allow the required volume of VORICONAZOLE concentrate to be added, withdraw and discard at least an equal volume of diluent from the infusion bag or bottle to be used. The volume

of diluent remaining in the bag or bottle should be such that when the 10 mg/mL VORICONAZOLE concentrate is added, the final concentration is not less than 0.5 mg/mL nor greater than 5 mg/mL.

3. Using a suitable size syringe and aseptic technique, withdraw the required volume of VORICONAZOLE concentrate from the appropriate number of vials and add to the infusion bag or bottle. Discard Partially Used Vials.

The final VORICONAZOLE solution must be infused over 1 to 3 hours at a maximum rate of 3 mg/kg per hour.

Table 3: Required Volumes of 10 mg/mL VORICONAZOLE Concentrate

Body Weight (kg)	Volume of VORICONAZOLE Concentrate (10 mg/mL) required for:				
	3 mg/kg dose (number of vials)	4 mg/kg dose (number of vials)	6 mg/kg dose (number of vials)	8 mg/kg dose (number of vials)	9 mg/kg dose (number of vials)
10	-	4 mL (1)	-	8 mL (1)	9 mL (1)
15	-	6 mL (1)	-	12 mL (1)	13.5 mL (1)
20	-	8 mL (1)	-	16 mL (1)	18 mL (1)
25	-	10 mL (1)	-	20 mL (1)	22.5 mL (2)
30	9 mL (1)	12 mL (1)	18 mL (1)	24 mL (2)	27 mL (2)
35	10.5 mL (1)	14 mL (1)	21 mL (2)	28 mL (2)	31.5 mL (2)
40	12 mL (1)	16 mL (1)	24 mL (2)	32 mL (2)	36 mL (2)

45	13.5 mL (1)	18 mL (1)	27 mL (2)	36 mL (2)	40.5 mL (3)
50	15 mL (1)	20 mL (1)	30 mL (2)	40 mL (2)	45 mL (3)
55	16.5 mL (1)	22 mL (2)	33 mL (2)	44 mL (3)	49.5 mL (3)
60	18 mL (1)	24 mL (2)	36 mL (2)	48 mL (3)	54 mL (3)
65	19.5 mL (1)	26 mL (2)	39 mL (2)	52 mL (3)	58.5 mL (3)
70	21 mL (2)	28 mL (2)	42 mL (3)	-	-
75	22.5 mL (2)	30 mL (2)	45 mL (3)	-	-
80	24 mL (2)	32 mL (2)	48 mL (3)	-	-
85	25.5 mL (2)	34 mL (2)	51 mL (3)	-	-
90	27 mL (2)	36 mL (2)	54 mL (3)	-	-
95	28.5 mL (2)	38 mL (2)	57 mL (3)	-	-
100	30 mL (2)	40 mL (2)	60 mL (3)	-	-

VORICONAZOLE for injection is a single-dose unpreserved sterile lyophile. Therefore, from a microbiological point of view, once reconstituted,

the product should be used immediately. This medicinal product is for single use only and any unused solution should be discarded. Only clear solutions without particles should be used.

The reconstituted solution can be diluted with:

0.9% Sodium Chloride

Lactated Ringers

5% Dextrose and Lactated Ringers

5% Dextrose and 0.45% Sodium Chloride

5% Dextrose

5% Dextrose and 20 mEq Potassium Chloride

0.45% Sodium Chloride

5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride

The compatibility of VORICONAZOLE for injection with diluents other than those described above is unknown (see Incompatibilities below).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Incompatibilities

VORICONAZOLE for injection must not be diluted with 4.2% Sodium Bicarbonate Infusion. The mildly alkaline nature of this diluent caused slight degradation of VORICONAZOLE for injection after 24 hours storage at room temperature. Although refrigerated storage is recommended following reconstitution, use of this diluent is

not recommended as a precautionary measure. Compatibility with other concentrations is unknown.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VORICONAZOLE for injection is supplied in a single-dose vial as a sterile lyophilized powder equivalent to 200 mg VORICONAZOLE and 3,200 mg sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium (SBECD).

4. CONTRAINDICATIONS

- VORICONAZOLE is contraindicated in patients with known hypersensitivity to VORICONAZOLE or its excipients. There is no information regarding cross-sensitivity between VORICONAZOLE and

other azole antifungal agents. Caution should be used when prescribing VORICONAZOLE to patients with hypersensitivity to other azoles.

- Coadministration of terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide or quinidine with VORICONAZOLE is contraindicated because increased plasma concentrations of these drugs can lead to QT prolongation and rare occurrences of torsade de pointes.
- Coadministration of VORICONAZOLE with sirolimus is contraindicated because VORICONAZOLE significantly increases sirolimus concentrations.
- Coadministration of VORICONAZOLE with rifampin, carbamazepine and long-acting

barbiturates (phenobarbital) is contraindicated because these drugs are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly.

- Coadministration of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg every 24 hours or higher is contraindicated, because efavirenz significantly decreases plasma VORICONAZOLE concentrations in healthy subjects at these doses. VORICONAZOLE also significantly increases efavirenz plasma concentrations.
- Coadministration of VORICONAZOLE with high-dose ritonavir (400 mg every 12 hours) is contraindicated because ritonavir (400 mg every 12 hours) significantly decreases

plasma VORICONAZOLE concentrations. Coadministration of VORICONAZOLE and low-dose ritonavir (100 mg every 12 hours) should be avoided, unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.

- Coadministration of VORICONAZOLE with rifabutin is contraindicated since VORICONAZOLE significantly increases rifabutin plasma concentrations and rifabutin also significantly decreases voriconazole plasma concentrations.
- Coadministration of VORICONAZOLE with ergot alkaloids (ergotamine and dihydroergotamine) is contraindicated because VORICONAZOLE may increase the plasma concentration of ergot alkaloids, which may lead to ergotism.

- Coadministration of VORICONAZOLE with St. John's Wort is contraindicated because this herbal supplement may decrease voriconazole plasma concentration.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Hepatic Toxicity

In clinical trials, there have been uncommon cases of serious hepatic reactions during treatment with VORICONAZOLE (including clinical hepatitis, cholestasis and fulminant hepatic failure, including fatalities). Instances of hepatic reactions were noted to occur primarily in patients with serious underlying medical conditions (predominantly hematological malignancy). Hepatic reactions,

including hepatitis and jaundice, have occurred among patients with no other identifiable risk factors. Liver dysfunction has usually been reversible on discontinuation of therapy.

A higher frequency of liver enzyme elevations was observed in the pediatric population. Hepatic function should be monitored in both adult and pediatric patients.

Measure serum transaminase levels and bilirubin at the initiation of VORICONAZOLE therapy and monitor at least weekly for the first month of treatment. Monitoring frequency can be reduced to monthly during continued use if no clinically significant changes are noted. If liver function tests become markedly elevated compared to baseline,

VORICONAZOLE should be discontinued unless the medical judgment of the benefit/risk of the treatment for the patient justifies continued use.

5.2. Arrhythmias and QT Prolongation

Some azoles, including VORICONAZOLE, have been associated with prolongation of the QT interval on the electrocardiogram. During clinical development and post-marketing surveillance, there have been rare cases of arrhythmias, (including ventricular arrhythmias such as torsade de pointes), cardiac arrests and sudden deaths in patients taking VORICONAZOLE. These cases usually involved seriously ill patients with multiple confounding risk factors, such as history of cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy, hypokalemia and

concomitant medications that may have been contributory.

VORICONAZOLE should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions, such as:

- Congenital or acquired QT prolongation
- Cardiomyopathy, in particular when heart failure is present
- Sinus bradycardia
- Existing symptomatic arrhythmias
- Concomitant medicinal product that is known to prolong QT interval

Rigorous attempts to correct potassium, magnesium and calcium should be made before

starting and during VORICONAZOLE therapy.

5.3. Infusion Related Reactions

During infusion of the intravenous formulation of VORICONAZOLE for injection in healthy subjects, anaphylactoid-type reactions, including flushing, fever, sweating, tachycardia, chest tightness, dyspnea, faintness, nausea, pruritus and rash, have occurred uncommonly. Symptoms appeared immediately upon initiating the infusion. Consideration should be given to stopping the infusion should these reactions occur.

5.4. Visual Disturbances

The effect of VORICONAZOLE on visual function is not known if treatment continues beyond 28 days. There have been postmarketing reports of

prolonged visual adverse events, including optic neuritis and papilledema. If treatment continues beyond 28 days, visual function including visual acuity, visual field, and color perception should be monitored.

5.5. Serious Exfoliative Cutaneous Reactions

Serious exfoliative cutaneous reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, have been reported during treatment with VORICONAZOLE. If a patient develops an exfoliative cutaneous reaction, VORICONAZOLE should be discontinued.

5.6. Photosensitivity

VORICONAZOLE has been associated with photosensitivity skin reaction. Patients, including pediatric patients, should avoid exposure to

direct sunlight during VORICONAZOLE treatment and should use measures such as protective clothing and sunscreen with high sun protection factor (SPF). If phototoxic reactions occur, the patient should be referred to a dermatologist and VORICONAZOLE discontinuation should be considered. If VORICONAZOLE is continued despite the occurrence of phototoxicity-related lesions, dermatologic evaluation should be performed on a systematic and regular basis to allow early detection and management of premalignant lesions. Squamous cell carcinoma of the skin and melanoma have been reported during long-term VORICONAZOLE therapy in patients with photosensitivity skin reactions. If a patient develops a skin lesion consistent with premalignant skin

lesions, squamous cell carcinoma or melanoma, VORICONAZOLE should be discontinued. In addition, VORICONAZOLE has been associated with photosensitivity related skin reactions such as pseudoporphyria, cheilitis, and cutaneous lupus erythematosus. Patients should avoid strong, direct sunlight during VORICONAZOLE therapy.

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the pediatric population. Because squamous cell carcinoma has been reported in patients who experience photosensitivity reactions, stringent measures for photoprotection are warranted in children. In children experiencing photoaging injuries such as lentigines or ephelides, sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended even after treatment

discontinuation.

5.7. Renal Toxicity

Acute renal failure has been observed in patients undergoing treatment with VORICONAZOLE. Patients being treated with voriconazole are likely to be treated concomitantly with nephrotoxic medications and may have concurrent conditions that may result in decreased renal function.

Patients should be monitored for the development of abnormal renal function. This should include laboratory evaluation of serum creatinine.

5.8. Embryo-Fetal Toxicity

VORICONAZOLE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

In animals, VORICONAZOLE administration was associated with fetal malformations, embryotoxicity, increased gestational length, dystocia and embryomortality.

If VORICONAZOLE is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking VORICONAZOLE, inform the patient of the potential hazard to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VORICONAZOLE.

5.9. Laboratory Tests

Electrolyte disturbances such as hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalcemia should be corrected prior to initiation of and during VORICONAZOLE therapy.

Patient management should include laboratory evaluation of renal (particularly serum creatinine) and hepatic function (particularly liver function tests and bilirubin).

5.10. Pancreatitis

Pancreatitis has been observed in patients undergoing treatment with VORICONAZOLE. Patients with risk factors for acute pancreatitis (e.g., recent chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation [HSCT]) should be monitored for the development of pancreatitis during VORICONAZOLE treatment.

5.11. Skeletal Adverse Reactions

Fluorosis and periostitis have been reported during long-term VORICONAZOLE therapy. If a

patient develops skeletal pain and radiologic findings compatible with fluorosis or periostitis, VORICONAZOLE should be discontinued.

5.12. Clinically Significant Drug Interactions

Phenytoin (CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer)

Careful monitoring of phenytoin levels is recommended when phenytoin is co-administered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk.

Efavirenz (CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)

When voriconazole is co-administered with

efavirenz the dose of voriconazole oral maintenance dose should be increased to 400 mg every 12 hours and the dose of efavirenz should be decreased to 300 mg every 24 hours.

Ritonavir (potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate)

Co-administration of voriconazole and low-dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.

Everolimus (CYP3A4 substrate, P-gp substrate)

Co-administration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole may increase the serum concentration of Everolimus.

Methadone (CYP3A4 substrate)

Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to methadone, including QTc prolongation, is recommended when co-administered with voriconazole since methadone levels increased following co-administration of voriconazole. Dose reduction of methadone may be needed.

Short-acting opiates (CYP3A4 substrate)

Reduction in the dose of alfentanil, fentanyl and other short-acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered when co-administered with voriconazole. As the half-life of alfentanil is prolonged in a 4-fold manner when

alfentanil is co-administered with voriconazole, and in an independent published study concomitant use of voriconazole with fentanyl resulted in an increase in the mean AUC_{0-∞} of fentanyl, frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions (including a longer respiratory monitoring period) may be necessary.

Long-acting opiates (CYP3A4 substrate)

Reduction in the dose of oxycodone and other long-acting opiates metabolized by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered when co-administered with voriconazole. Frequent monitoring for opiate-associated adverse reactions may be necessary.

Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4

inhibitor)

Co-administration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in a significant increase in C_{max} and AUC of voriconazole in healthy subjects. The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole - associated adverse reactions is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole.

5.13. Hypersensitivity

Caution should be used in prescribing Voriconazole to patients with hypersensitivity to other azoles.

5.14. Prophylaxis

In case of treatment-related adverse events (hepatotoxicity, severe skin reactions including phototoxicity and SCC, severe or prolonged visual disorders and periostitis), discontinuation of voriconazole and use of alternative antifungal agents must be considered.

6. ADVERSE REACTIONS

>10%:

Cardiovascular: Hypertension (children and adolescents: 11%; adults: <2%)

Dermatologic: Skin rash (children and adolescents: 13%; adults: 2% to 4%)

Endocrine & metabolic: Hyperkalemia (adults: ≤17%), hypokalemia (children and adolescents: 11%; adults: <1%)

Gastrointestinal: Vomiting (children and adolescents: 20%; adults: 1% to 3%), nausea (children and adolescents: 13%; adults: 1% to 4%), abdominal pain (children and adolescents: 12%; adults: <2%), diarrhea (children and adolescents: 11%; adults: <2%)

Hepatic: Increased serum alkaline phosphatase (adults: 4% to 23%; children and adolescents: 8%), increased serum alanine aminotransferase (2% to 23%), increased liver enzymes (2% to 22%), increased serum aspartate aminotransferase (2% to 20%), hyperbilirubinemia (≤19%)

Ophthalmic: Visual disturbance (14% to 26%; likely serum concentration dependent)

Renal: Increased serum creatinine (adults: $\leq 21\%$; children and adolescents: $< 5\%$)

Respiratory: Epistaxis (children and adolescents: 16%; adults: $< 2\%$)

Miscellaneous: Fever (children and adolescents: 25%; adults: 2%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Hypotension (children and adolescents: 9%; adults: $< 2\%$), peripheral edema ($\leq 9\%$), tachycardia (children and adolescents: 7%; adults: 1%), bradycardia ($< 5\%$), flushing (children and adolescents: $< 5\%$), palpitations ($< 5\%$), phlebitis

($< 5\%$), supraventricular tachycardia ($< 5\%$), syncope ($< 5\%$), acute myocardial infarction (adults: $< 2\%$), atrial arrhythmia (adults: $< 2\%$), atrial fibrillation (adults: $< 2\%$), atrioventricular block (adults: $< 2\%$), bigeminy (adults: $< 2\%$), bundle branch block (adults: $< 2\%$), cardiac failure (adults: $< 2\%$), cardiomegaly (adults: $< 2\%$), cardiomyopathy (adults: $< 2\%$), cerebral ischemia (adults: $< 2\%$), cerebrovascular accident (adults: $< 2\%$), chest pain (adults: $< 2\%$), deep vein thrombophlebitis (adults: $< 2\%$), edema (adults: $< 2\%$), endocarditis (adults: $< 2\%$), extrasystoles (adults: $< 2\%$), facial edema (adults: $< 2\%$), nodal arrhythmia (adults: $< 2\%$), orthostatic hypotension (adults: $< 2\%$), prolonged bleeding time (adults: $< 2\%$), prolonged QT interval on ECG (adults: $< 2\%$), pulmonary

embolism (adults: <2%), substernal pain (adults: <2%), supraventricular extrasystole (adults: <2%), thrombophlebitis (adults: <2%), torsades de pointes (adults: <2%), vasodilation (adults: <2%), ventricular arrhythmia (adults: <2%), ventricular fibrillation (adults: <2%), ventricular tachycardia (adults: <2%)

Central nervous system: Headache (children and adolescents: 10%; adults: 2%), hallucination (3% to 5%; likely serum concentration dependent), dizziness (≤5%), agitation (<5%), anxiety (<5%), ataxia (<5%), chills (children and adolescents: <5%; adults: <1%), depression (<5%), emotional lability (children and adolescents: <5%), hypothermia (children and adolescents: <5%), insomnia (<5%), lethargy (children and adolescents: <5%),

paresthesia (<5%), seizure (<5%), vertigo (<5%), abnormal dreams (adults: <2%), akathisia (adults: <2%), amnesia (adults: <2%), cerebral edema (adults: <2%), cerebral hemorrhage (adults: <2%), coma (adults: <2%), confusion (adults: <2%), delirium (adults: <2%), dementia (adults: <2%), depersonalization (adults: <2%), drowsiness (adults: <2%), encephalitis (adults: <2%), encephalopathy (adults: <2%), euphoria (adults: <2%), extrapyramidal reaction (adults: <2%), flank pain (adults: <2%), Guillain-Barre syndrome (adults: <2%), hypertonia (adults: <2%), hypoesthesia (adults: <2%), intracranial hypertension (adults: <2%), myasthenia (adults: <2%), neuralgia (adults: <2%), neuropathy (adults: <2%), pain (adults: <2%), psychosis (adults: <2%), suicidal ideation (adults:

<2%), tonic clonic epilepsy (adults: <2%), voice disorder (adults: <2%)

Dermatologic: Allergic dermatitis (<5%), alopecia (<5%), contact dermatitis (<5%), dermatitis (children and adolescents: <5%), exfoliative dermatitis (<5%), pruritus (<5%), urticaria (<5%), cellulitis (adults: <2%), cheilitis (adults: <2%), diaphoresis (adults: <2%), ecchymoses (adults: <2%), eczema (adults: <2%), erythema multiforme (adults: <2%), furunculosis (adults: <2%), maculopapular rash (adults: <2%), psoriasis (adults: <2%), skin discoloration (adults: <2%), skin photosensitivity (adults: <2%), Stevens-Johnson syndrome (adults: <2%), toxic epidermal necrolysis (adults: <2%), xeroderma (adults: <2%)

Endocrine & metabolic: Hyperglycemia (children and adolescents: 7%; adults: <2%), hypocalcemia (children and adolescents: 6%; adults: <2%), hypophosphatemia (children and adolescents: 6%; adults: <2%), hypoalbuminemia (children and adolescents: 5%), hypomagnesemia ($\leq 5\%$), hypercalcemia (<5%), hypermagnesemia (<5%), hyperphosphatemia (children and adolescents: <5%), hypoglycemia (<5%), increased gamma-glutamyl transferase (<5%), adrenocortical insufficiency (adults: <2%), albuminuria (adults: <2%), decreased glucose tolerance (adults: <2%), decreased libido (adults: <2%), diabetes insipidus (adults: <2%), glycosuria (adults: <2%), hypercholesterolemia (adults: <2%), hypernatremia (adults: <2%), hyperthyroidism (adults: <2%),

hyperuricemia (adults: <2%), hypervolemia (adults: <2%), hyponatremia (adults: <2%), hypothyroidism (adults: <2%), increased lactate dehydrogenase (adults: <2%), pseudoporphyria (adults: <2%)

Gastrointestinal: Oral inflammation (children and adolescents: 6%), abdominal distention ($\leq 5\%$), constipation ($\leq 5\%$), abdominal tenderness (children and adolescents: <5%), cholestasis (<5%), dyspepsia (<5%), ageusia (adults: <2%), anorexia (adults: <2%), cholecystitis (adults: <2%), cholelithiasis (adults: <2%), Clostridioides difficile colitis (adults: <2%), duodenitis (adults: <2%), dysgeusia (adults: <2%), dysphagia (adults: <2%), esophageal ulcer (adults: <2%), esophagitis (adults: <2%), flatulence (adults: <2%), gastric ulcer (adults: <2%), gastroenteritis (adults: <2%), gastrointestinal hemorrhage (adults:

<2%), gingival hemorrhage (adults: <2%), gingival hyperplasia (adults: <2%), gingivitis (adults: <2%), glossitis (adults: <2%), hematemesis (adults: <2%), intestinal perforation (adults: <2%), melanosis (adults: <2%), melena (adults: <2%), mucous membrane disease (adults: <2%), oral mucosa ulcer (adults: <2%), pancreatitis (adults: <2%), parotid gland enlargement (adults: <2%), perforated duodenal ulcer (adults: <2%), peritonitis (adults: <2%), proctitis (adults: <2%), rectal disease (adults: <2%), stomatitis (adults: <2%), ulcerative bowel lesion (adults: <2%), xerostomia (adults: <2%)

Genitourinary: Abnormal uterine bleeding (adults: <2%), anuria (adults: <2%), blighted ovum (adults: <2%), dysmenorrhea (adults: <2%), dysuria (adults: <2%), epididymitis (adults: <2%), hematuria

(adults: <2%), hemorrhagic cystitis (adults: <2%), impotence (adults: <2%), nephrosis (adults: <2%), oliguria (adults: <2%), pelvic pain (adults: <2%), scrotal edema (adults: <2%), uremia (adults: <2%), urinary incontinence (adults: <2%), urinary retention (adults: <2%), urinary tract infection (adults: <2%), uterine hemorrhage (adults: <2%), vaginal hemorrhage (adults: <2%)

Hematologic & oncologic: Thrombocytopenia (children and adolescents: 10%; adults: <2%), anemia (<5%), leukopenia (<5%), pancytopenia (<5%), agranulocytosis (adults: <2%), aplastic anemia (adults: <2%), bone marrow depression (adults: <2%), disseminated intravascular coagulation (adults: <2%), eosinophilia (adults: <2%), granuloma (adults: <2%), hemolytic anemia

(adults: <2%), lymphadenopathy (adults: <2%), lymphangitis (adults: <2%), macrocytic anemia (adults: <2%), malignant melanoma (adults: <2%), megaloblastic anemia (adults: <2%), microcytic anemia (adults: <2%), petechia (adults: <2%), purpuric disease (adults: <2%), rectal hemorrhage (adults: <2%), splenomegaly (adults: <2%), squamous cell carcinoma (adults: <2%), thrombotic thrombocytopenic purpura (adults: <2%)

Hepatic: Abnormal hepatic function tests (3% to 6%), jaundice (<5%), cholestatic jaundice (adults: 2%), ascites (adults: <2%), hepatic coma (adults: <2%), hepatic failure (adults: <2%), hepatitis (adults: <2%), hepatomegaly (adults: <2%)

Hypersensitivity: Hypersensitivity reaction (<5%),

angioedema (adults: <2%), fixed drug eruption (adults: <2%), nonimmune anaphylaxis (adults: <2%), tongue edema (adults: <2%)

Immunologic: Graft versus host disease (adults: <2%)

Infection: Bacterial infection (adults: <2%), fungal infection (adults: <2%), herpes simplex infection (adults: <2%), infection (adults: <2%), sepsis (adults: <2%)

Local: Catheter pain (children and adolescents: <5%), injection site infection (adults: <2%), inflammation at injection site (adults: <2%), pain at injection site (adults: <2%)

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia (<5%), asthenia (<5%), myalgia (<5%), arthritis (adults:

<2%), back pain (adults: <2%), discoid lupus erythematosus (adults: <2%), increased creatine phosphokinase blood specimen (adults: <2%), lower limb cramp (adults: <2%), myopathy (adults: <2%), ostealgia (adults: <2%), osteomalacia (adults: <2%), osteonecrosis (adults: <2%), osteoporosis (adults: <2%), tremor (adults: <2%)

Ophthalmic: Photophobia (2% to 6%), conjunctivitis (<5%), dry eye syndrome (<5%), keratitis (<5%), nystagmus disorder (<5%), accommodation disturbance (adults: <2%), blepharitis (adults: <2%), color blindness (adults: <2%), corneal opacity (adults: <2%), diplopia (adults: <2%), eye pain (adults: <2%), keratoconjunctivitis (adults: <2%), mydriasis (adults: <2%), night blindness (adults: <2%), oculogyric crisis (adults: <2%), optic

atrophy (adults: <2%), optic neuritis (adults: <2%), papilledema (adults: <2%), retinal hemorrhage (adults: <2%), retinitis (adults: <2%), scleritis (adults: <2%), subconjunctival hemorrhage (adults: <2%), uveitis (adults: <2%), visual field defect (adults: <2%), chromatopsia (adults: ≤1%)

Otic: Tinnitus (<5%), deafness (adults: <2%), otalgia (adults: <2%), otitis externa (adults: <2%), hypoacusis (adults: <2%)

Renal: Renal insufficiency (children and adolescents: 5%; adults: ≤1%), decreased serum creatinine (adults: <2%), hydronephrosis (adults: <2%), increased blood urea nitrogen (adults: <2%), nephritis (adults: <2%), renal pain (adults: <2%), renal tubular necrosis (adults: <2%)

Respiratory: Cough (children and adolescents: 10%; adults: <2%), dyspnea (children and adolescents: 6%; adults: <2%), upper respiratory tract infection (children and adolescents: 5%), hemoptysis (≤5%), bronchospasm (children and adolescents: <5%), nasal congestion (children and adolescents: <5%), respiratory failure (children and adolescents: <5%), tachypnea (children and adolescents: <5%), cyanosis (adults: <2%), flu-like symptoms (adults: <2%), hypoxia (adults: <2%), pharyngitis (adults: <2%), pleural effusion (adults: <2%), pneumonia (adults: <2%), pulmonary edema (adults: <2%), respiratory distress syndrome (adults: <2%), respiratory system disorder (adults: <2%), respiratory tract infection (adults: <2%), rhinitis (adults: <2%), sinusitis (adults: <2%)

Miscellaneous: Multiorgan failure (adults: <2%)

Frequency not defined:

Dermatologic: Cutaneous lupus erythematosus

Hepatic: Fulminant hepatitis

Ophthalmic: Vision color changes

<1%, postmarketing, and/or case reports: Acute renal failure, changes in nails, periosteal disease, phototoxicity, skeletal fluorosis

7. DRUG INTERACTIONS

Risk X (Avoid combination):

Acalabrutinib, Ado-Trastuzumab Emtansine, Alfuzosin, Aminolevulinic Acid (Systemic), Amiodarone, Aprepitant, Astemizole, Asunaprevir,

Atazanavir, Avanafil, Avapritinib, Barbiturates: **Exceptions:** Methohexital; Pentobarbital; Secobarbital; Thiopental. Barnidipine, Blonanserin, Bosutinib, Bromocriptine, Budesonide (Systemic), Carbamazepine, Cisapride, Cobimetinib, Conivaptan, Dabrafenib, Dapoxetine, Darunavir, Dihydroergotamine, Domperidone, Dronedarone, Eletriptan, Entrectinib, Eplerenone, Ergoloid Mesylates, Ergonovine, Ergotamine, Everolimus, Fedratinib, Fexinidazole [INT], Flibanserin, Fluconazole, Fluticasone (Nasal), Fosaprepitant, Halofantrine, Irinotecan Products, Isavuconazonium Sulfate, Ivabradine, Lefamulin, Lemborexant, Lercanidipine, Lomitapide, Lopinavir, Lovastatin, Lumateperone, Lurasidone, Macitentan, Methylergonovine, Mizolastine, Naloxegol,

Neratinib, Nimodipine, Nisoldipine, Palbociclib, Pimozide, Pimozide, QT-prolonging Miscellaneous Agents (Highest Risk): **Exceptions:** Astemizole; Bedaquiline; Cisapride; Delamanid; Terfenadine. QT-prolonging Miscellaneous Agents (Moderate Risk): **Exceptions:** Domperidone; Halofantrine; Midostaurin; Piperaquine; Toremifene. Quinidine, Radotinib, Ranolazine, Ranolazine, Red Yeast Rice, Regorafenib, Rifabutin, Rifampin, Rimegepant, Ritonavir, Rupatadine, Saccharomyces boulardii, Salmeterol, Silodosin, Simeprevir, Simvastatin, Sirolimus, Sonidegib, St John's Wort, Suvorexant, Tamsulosin, Tazemetostat, Terfenadine, Ticagrelor, Tolvaptan, Trabectedin, Triazolam, Ubrogapant, Udenafil, Ulipristal, Vincristine (Liposomal), Vinflunine, Vorapaxar

Risk D (Consider therapy modification):

Abemaciclib, Alitretinoin (Systemic), Almotriptan, Alprazolam, Antihepaciviral Combination Products, Antineoplastic Agents (Vinca Alkaloids), Aripiprazole, Aripiprazole Lauroxil, Atorvastatin, Axitinib, Bedaquiline, Brexpiprazole, Brigatinib, Budesonide (Topical), Buspirone, Cabazitaxel, Cabozantinib, Calcium Channel Blockers: **Exceptions:** Clevidipine. Cariprazine, Ceritinib, Cilostazol, Cilostazol, Citalopram, Cobicistat, Colchicine, Copanlisib, Crizotinib, Cyclosporine (Systemic), CYP3A4 Inducers (Strong): **Exceptions:** Fosphenytoin; Phenytoin. CYP3A4 Substrates (High risk with Inhibitors): **Exceptions:** Alitretinoin (Systemic); Amlodipine; Benzhydrocodone; Buprenorphine; Gefitinib; Hydrocodone;

Mirtazapine; Ripretinib; Praziquantel; Telithromycin; Vinorelbine. Daclatasvir, Darifenacin, Dasatinib, Deflazacort, Delamanid, Docetaxel, Doxorubicin (Conventional), Drospirenone, Duvelisib, Efavirenz, Elagolix, Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor, Eliglustat, Elvitegravir, Encorafenib, Erdafitinib, Erlotinib, Eszopiclone, Etizolam, Fentanyl, Fesoterodine, Fluticasone (Oral Inhalation), Fosphenytoin-Phenytoin, Gilteritinib, Glasdegib, Guanfscine, Ibrutinib, Iloperidone, Istradefylline, Ivacaftor, Ivosidenib, Ixabepilone, Lapatinib, Larotrectinib, Levomilnacipran, Lorlatinib, Lumacaftor and Ivacaftor, Manidipine, Maraviroc, Methadone, Methylprednisolone, Midostaurin, Mifepristone, Mirodenafil, Nilotinib, Olaparib, Osilodrostat, Osimertinib,

Oxycodone, Panobinostat, Pazopanib, Pemigatinib, Pexidartinib, Pimavanserin, Piperazine, Ponatinib, QT-prolonging Class IA Antiarrhythmics (Highest Risk): **Exceptions:** Quinidine. QT-prolonging Class III Antiarrhythmics (Highest Risk): **Exceptions:** Dronedarone. QT-prolonging Kinase Inhibitors (Highest Risk): **Exceptions:** Ivosidenib; Selpercatinib. Quetiapine, Ribociclib, Rifamycin Derivatives, Ruxolitinib, Saxagliptin, Selpercatinib, Selumetinib, Sildenafil, Solifenacin, Sufentanil, Sunitinib, Tacrolimus (Systemic), Tadalafil, Temsirolimus, Tezacaftor and Ivacaftor, Thiotepa, Tofacitinib, Tolterodine, Toremfene, Trazodone, Valbenazine, Vardenafil, Vemurafenib, Venetoclax, Vilazodone, Voxelotor, Zanubrutinib, Zopiclone, Zuclopenthixol

Risk C (Monitor therapy):

Alosetron, Aminolevulinic Acid (Topical), Amisulpride (Oral), Amphotericin B, Apixaban, Benperidol, Benzhydrocodone, Betamethasone (Ophthalmic), Bictegravir, Bortezomib, Bosentan, Brentuximab Vedotin, Brinzolamide, Brivaracetam, Budesonide (Nasal & Oral Inhalation), Buprenorphine, Busulfan, Calcifediol, Cannabidiol, Cannabis, Capmatinib, Carisoprodol, Cinacalcet, Clarithromycin, Clobazam, Clopidogrel, Codeine, Corticosteroids (Orally Inhaled): **Exceptions:** Beclomethasone (Oral Inhalation); Triamcinolone (Systemic). Corticosteroids (Systemic): **Exceptions:** Methylprednisolone; Prednisolone (Systemic); Prednisone. CYP2C19 Inducers (Moderate), CYP2C19 Inhibitors

(Moderate), CYP2C9 Inhibitors (Moderate), CYP3A4 Inducers (Moderate), Dexamethasone (Ophthalmic & Systemic), Dexlansoprazole, Dichlorphenamide, Diclofenac (Systemic & Topical), Dienogest, Doxercalciferol, Dronabinol, Dutasteride, Enfortumab Vedotin, Erythromycin (Systemic), Estrogen Derivatives, Estrogen Derivatives (Contraceptive), Etravirine, Evogliptin, Fosamprenavir, Fostamatinib, Galantamine, Gefitinib, Hydrocodone, Ibuprofen, Idelalisib, Ifosfamide, Imatinib, Imidafenacin, Letemovir, Levobupivacaine, Levomethadone, Lumefantrine, Medroxyprogesterone, Meloxicam, Meperidine, Mirtazapine, Moclobemide, Naldemedine, Nalfurafine, Nelfinavir, Omeprazole, Ondansetron, Ospemifene, Oxybutynin, Parecoxib, Paricalcitol,

Pentamidine (Systemic), Pimecrolimus, Polatuzumab Vedotin, Porfimer, Pranlukast, Praziquantel, Prednisolone (Systemic), Prednisone, Progestins (Contraceptive), Proguanil, Proton Pump Inhibitors: **Exceptions:** Omeprazole. QT-prolonging Antidepressants (Moderate Risk): **Exceptions:** Citalopram. QT-prolonging Antipsychotics (Moderate Risk): **Exceptions:** Pimozide; Quetiapine. QT-prolonging Class IC Antiarrhythmics (Moderate Risk), QT-prolonging Quinolone Antibiotics (Moderate Risk), Ramelteon, Repaglinide, Retapamulin, Rilpivirine, Ripretinib, Romidepsin, Saquinavir, Sibutramine, Sorafenib, Sulfonylureas, Tacrolimus (Topical), Tasimelteon, Telithromycin, Tetrahydrocannabinol, Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, Tramadol,

Upadacitinib, Venlafaxine, Verteporfin, Vilanterol, Vitamin K Antagonists (eg, warfarin), Zolpidem

8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

8.1. Pregnancy

VORICONAZOLE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of VORICONAZOLE in pregnant women. In animal reproduction studies, oral voriconazole was associated with fetal malformations in rats and fetal toxicity in rabbits. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, inform the patient of the potential hazard to the fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated

populations is unknown.

8.2. Lactation

No data are available regarding the presence of voriconazole in human milk, the effects of voriconazole on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VORICONAZOLE and any potential adverse effects on the breastfed child from VORICONAZOLE or from the underlying maternal condition.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VORICONAZOLE. The coadministration of

VORICONAZOLE with the oral contraceptive, 35 mcg ethinyl estradiol and 1 mg norethindrone, results in an interaction between these two drugs, but is unlikely to reduce the contraceptive effect. Monitoring for adverse reactions associated with oral contraceptives and VORICONAZOLE is recommended.

8.4. Pediatric use

The safety and effectiveness of VORICONAZOLE have been established in pediatric patients 2 years of age and older based on evidence from adequate and well-controlled studies in adult and pediatric patients and additional pediatric pharmacokinetic and safety data.

Safety and effectiveness in pediatric patients

below the age of 2 years has not been established. Therefore, VORICONAZOLE is not recommended for pediatric patients less than 2 years of age.

A higher frequency of liver enzyme elevations was observed in the pediatric patients.

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the pediatric population. Squamous cell carcinoma has been reported in patients who experience photosensitivity reactions. Stringent measures for photoprotection are warranted. Sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended in pediatric patients experiencing photoaging injuries, such as lentigines or ephelides, even after treatment discontinuation.

VORICONAZOLE has not been studied in pediatric

patients with hepatic or renal impairment. Hepatic function and serum creatinine levels should be closely monitored in pediatric patients.

8.5. Geriatric use

In multiple dose therapeutic trials of voriconazole, 9.2% of patients were ≥ 65 years of age and 1.8% of patients were ≥ 75 years of age. The overall safety profile of the elderly patients was similar to that of the young so no dosage adjustment is recommended.

9. OVERDOSAGE

In clinical trials, there were three cases of accidental overdose. All occurred in pediatric patients who received up to five times the recommended

intravenous dose of VORICONAZOLE. A single adverse event of photophobia of 10 minutes duration was reported.

There is no known antidote to voriconazole.

Voriconazole is hemodialyzed with clearance of 121 mL/min. The intravenous vehicle, SBECD, is hemodialyzed with clearance of 55 mL/min. In an overdose, hemodialysis may assist in the removal of VORICONAZOLE and SBECD from the body.

10. DESCRIPTION

RICANZA[®] (VORICONAZOLE), an azole antifungal agent is available as a lyophilized powder for solution for intravenous infusion.

VORICONAZOLE for injection is a white lyophilized

powder containing nominally 200 mg voriconazole and 3200 mg sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium.

VORICONAZOLE for injection is intended for administration by intravenous infusion. It is a single-dose, unpreserved product. Vials containing 200 mg lyophilized voriconazole are intended for reconstitution with Water for Injection to produce a solution containing 10 mg/mL voriconazole for injection and 160 mg/mL of sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium. The resultant solution is further diluted prior to administration as an intravenous infusion.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action:

Voriconazole is an azole antifungal drug. The primary mode of action of voriconazole is the inhibition of fungal cytochrome P - 450-mediated 14 alpha -lanosterol demethylation, an essential step in fungal ergosterol biosynthesis. The accumulation of 14 alpha -methyl sterols correlates with the subsequent loss of ergosterol in the fungal cell wall and may be responsible for the antifungal activity of voriconazole.

11.2. Pharmacokinetic:

Note: Overall, in pediatric patients, voriconazole pharmacokinetics are complex. In pediatric patients 12 to 14 years and weighing >50 kg and

adolescents ≥ 15 years (regardless of weight) data suggests that the pharmacokinetics are similar to adults. In pediatric patients <12 years of age, voriconazole pharmacokinetics are poorly understood, exhibiting both inter- and inpatient variability; individualized dosing is recommended.

Distribution: Extensive tissue distribution; CSF concentration ~50% of plasma concentration

V_d :

Children 2 to <12 years: Biphasic, V_d (central): 0.81 L/kg; V_d (peripheral): 2.2 L/kg

Adults: 4.6 L/kg

Protein binding: 58%

Metabolism: Hepatic, via CYP2C19 (major pathway)

and CYP2C9 and CYP3A4 (less significant); saturable (may demonstrate nonlinearity); the N-oxide major metabolite has minimal antifungal activity; CYP2C19 exhibits genetic polymorphism (15% to 20% Asians may be poor metabolizers of voriconazole; 3% to 5% Caucasians and African Americans may be poor metabolizers). In children 2 to 12 years, metabolic clearance is faster than in adults. In children 2 to 12 years, the majority of data has shown that the pharmacokinetic parameters of voriconazole are affected by a patient's CYP2C19 genotype although, an initial report suggested CYP2C19 genotype had no apparent effect on exposure in children.

Half-life elimination: Variable, dose-dependent. Steady-state is achieved by day 3 when an IV loading dose is administered and between days 5

and 8 if no loading dose is used.

Excretion: Urine (<2% as unchanged drug)

Pharmacodynamics and Pharmacokinetics: Additional Considerations

Renal function impairment: Accumulation of the IV vehicle sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium (SBECD) occurs in patients with renal impairment (CrCl <50 mL/minute).

Hepatic function impairment: AUC is 3.2-fold higher in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A and B).

12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

RICANZA® (Voriconazole) for injection is supplied as a lyophilized powder in 200 mg single-dose vials packaged in cartons of 1 vial.

12.2. Storage Conditions

Store between 15-30°C. Keep vial in outer carton in order to protect from light.

12.3. Handling and Disposal

Care should be exercised in the handling of VORICONAZOLE. Do not throw any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw any medicines you no

longer use. These measures will help to protect the environment. Any unused product should be disposed of in accordance with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to

Hazardous Drugs. OSHA, 1999.

American Society of Health-System Pharmacists.

(2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in April 2020. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use VORICONAZOLE for injection safely and effectively.

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

Last revision: April 2020



نانوآلواند فارمی السوند
NANOALVAND

**Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:
NanoAlvand Co.
Tehran, Iran**

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran

P.O. Box: 1439955991

TEL: +9821-88020579

Fax: +9821-88020597

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com

99.04.01. 07