

36

АМБІЛІП
Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18344/01/01

від 25.09.2020

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



Амфотерицин В ліпосомальний **50 мг для ін'єкцій** **АМБІЛІП (AMBILIP)**

Ліофілізат

МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
 ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTEC
 Невідкладна допомога за новим стандартом

Склад:

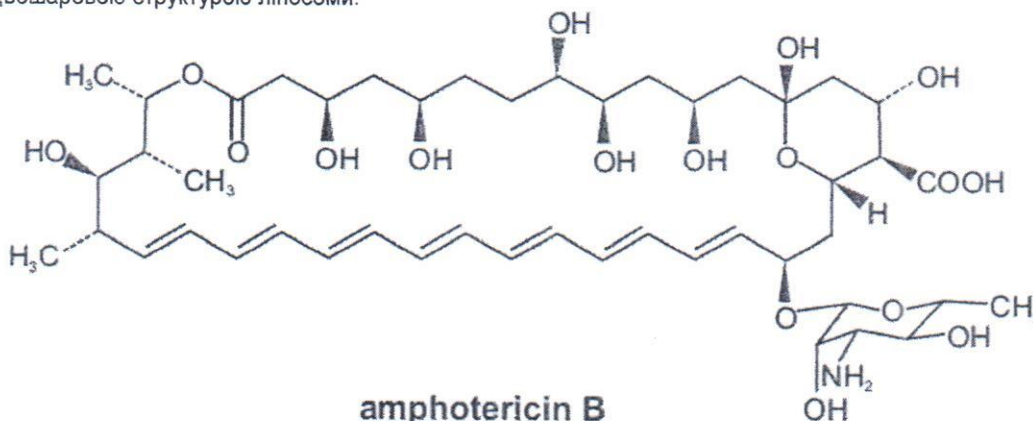
Кожен флакон містить:

Амфотерицин В USP	50мг
Гідрогенізований соєвий фосфатидилхолін	213 мг
Холестерол USP	52 мг
Дистеароїлфосфатидигліцерол (натрієва сіль)	84 мг
Альфа-токоферол USP	0,64 мг
Сахароза USP	900мг
Динатрію сукцинат гексагідрат (як буфер)	27 мг
(Ліофілізат)	

ОПИС

Ліпосомальний амфотерицин В є ліпідним препаратом Амфотерицину В. Як і в порівнянні з іншими ліпідними препаратами, цей продукт має меншу токсичність і має принаймні схожу ефективність порівняно з вихідною сполукою, Амфотерицин В деоксихолату.

Порівняно з іншими ліпідними препаратами Амфотерицину В, АМБІЛІП досягає більш високих концентрацій у плазмі крові і довше залишається в циркуляції. Подібно до інших ліпідних препаратів, АМБІЛІП (AMBILIP) концентрується в ретикулоендотеліальній системі. Однак його надходження до клітин ретикулоендотеліальної системи відбувається повільніше. Ця особливість, мабуть, пояснюється меншими розмірами, більш високою температурою переходу (плавлення) та більш жорсткою двошаровою структурою ліпосом.

**ПІДГОТОВКА ЛІПОСОМАЛЬНОГО І ЛІПІДНОГО КОМПЛЕКСУ**

З досліджень видно, що препарати ліпосомального амфотерицину В мають меншу кількість побічних ефектів, маючи подібну ефективність. Нещодавно були представлені різні препарати. Всі вони дорожчі за звичайний амфотерицин В. АМБІЛІП складається з Амфотерицину В у комплексі з гідрогенізованого соєвого фосфатидилхоліну, дистеароїлфосфатидигліцеролу та холестеролу.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Амфотерицин В, діючи речовина АМБІЛІПУ, діє шляхом зв'язування зі стерольним компонентом клітинної мембрани, що призводить до змін у проникності клітин та загибелі клітин. Хоча амфотерицин В має більшу спорідненість до ергостеролового компонента мембрани грибкових клітин, він також може зв'язуватися з холестероловим компонентом клітини ссавців, що призводить до цитотоксичності. АМБІЛІП ліпосомальний препарат амфотерицину В, як показано проникає в клітинну стінку як позаклітинних, так і внутрішньоклітинних форм чутливих грибів.

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

АМБІЛІП застосовується для:

- Емпіричної терапії передбачуваної грибкової інфекції у фебрильних, нейтропенічних пацієнтів.
- Лікування хворих на ВІЛ-інфіковані менінгітами криптококки.
- Лікування пацієнтів з інфекціями видів *Aspergillus*, *Candida* та/або *Cryptococcus* (див. вище інформацію стосовно лікування Криптококового менінгіту), які є нечутливими до деоксихолату амфотерицину В, або пацієнтів, у яких порушення функції нирок або неприйнятна токсичність виключають можливість застосування амфотерицину В деоксихолату.



- Лікування вісцерального лейшманіозу. У пацієнтів з ослабленим імунітетом з вісцеральним лейшманіозом, які отримували АМБІЛІП, частота рецидивів була високою після початкового очищення від паразитів.

В основному лікарський засіб застосовуються внутрішньовенно при системних грибкових інфекціях (напр. у хворих з ослабленим імунітетом) та у випадку вісцерального лейшманіозу. Аспергільоз, первинний амебний менінгоенцефаліт *Naegleria fowleri*, криптококові інфекції (напр. менінгіт) і кандидоз лікують амфотерицином В. Він також емпірично застосовується у фебрильних хворих з ослабленим імунітетом, які не реагують на антибіотики широкого спектру дії.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Дозування ін'єкції Ліпосомального Амфотерицину В буде різною для різних пацієнтів. Наступна інформація включає лише середні дози ін'єкції Ліпосомального Амфотерицину В.

Показання	Доза (мг/кг/доба)
Емпірична терапія	3
Системні грибкові інфекції: <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i>	3-5
Криптококовий менінгіт у ВІЛ-інфікованих пацієнтів	6

Дозування та швидкість інфузії слід розраховувати індивідуально відповідно до потреб конкретного пацієнта, щоб забезпечити максимальну ефективність при мінімізації системної токсичності або побічних реакцій.

Дози, рекомендовані для вісцерального лейшманіозу, зазначаються нижче:

ПРОТИПОКАЗАННЯ

АМБІЛІП протипоказаний тим пацієнтам, які продемонстрували або відомо, що вони мають гіперчутливість до амфотерицину В дезоксихолату або будь-яких інших компонентів препарату, якщо, на думку лікаря, користь від терапії не переважає над ризиками.

Вісцеральний лейшманіоз	Доза (мг/кг/доба)
Імунокомпетентні пацієнти	3 (1-5 дні) та 3 на 14, 21 день
Пацієнти з ослабленим імунітетом	4 (1-5 дні) та 4 на 10, 17, 24, 31, 38 день

Для імунокомпетентних пацієнтів, які не досягають очищення від паразитів з рекомендованою дозою, може бути корисним повторний курс терапії.

Для пацієнтів з ослабленим імунітетом, у яких не відбулося очищення від паразитів, або у яких спостерігаються рецидиви, рекомендується консультація фахівців щодо подальшого лікування.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Разом з необхідними ефектами лікарський засіб може викликати небажані ефекти. Хоча не всі з цих побічних реакцій можуть виникнути, якщо вони виникають, може знадобитися медична допомога. Слід звернутися до лікаря якомога швидше, якщо з'явиться один із наступних побічних реакцій:

Дуже поширені

Застуда, лихоманка, нерегулярне серцебиття, м'язові судороги або біль, незвичайна втома або слабкість.

Рідко поширені

Біль у спині, біль у грудях, темна сеча, утруднене дихання, головний біль, поживіння очей чи шкіри.

Дуже рідко поширені

Складність при ковтанні, кропивниця, свербіж, особливо ніг або рук, почервоніння шкіри, особливо навколо вух, набряк очей, обличчя або всередині носа, незвичайна втома або слабкість (раптова і сильна).

Можуть виникнути деякі побічні реакції, які зазвичай не потребують медичної допомоги. Ці побічні реакції можуть зникнути під час лікування, оскільки організм адаптується до лікарського засобу. Також, ваш лікар може розказати про способи запобігання або зменшення деяких із цих побічних реакцій. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, якщо будь-яка із перерахованих нижче побічних реакцій вас турбує чи не проходить або якщо є будь-які питання щодо них.

Дуже поширені

Біль у животі, кашель, діарея, запаморочення, нудота, блювота



Рідко поширені

Висипання на шкірі

Інші побічні реакції, які не перелічені, також можуть спостерігатися у деяких пацієнтів. Якщо ви помітили будь-які інші реакції, зверніться до лікаря.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Повідомлялося про випадки анафілаксії при застосуванні амфотерицину В деоксихолату та інших препаратів, що містять амфотерицин В, в тому числі АМБІЛІП. Якщо настає важка анафілактична реакція, інфузію слід негайно припинити, і пацієнт не повинен отримувати подальші інфузії АМБІЛІП.

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Загальна інформація:

Як і будь-який препарат, що містить амфотерицин В, вводити лікарський засіб повинен кваліфікований медичний персонал. Під час початкового періоду дозування пацієнти повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом. Показано, що АМБІЛІП є значно менш токсичним, ніж амфотерицин В деоксихолат; однак побічні реакції все ж можуть траплятися.

Лабораторні тести:

Спостереження за пацієнтами має включати в себе лабораторну оцінку функції нирок, печінки та кровотворення, а також електролітів сироватки крові (зокрема, магнію та калію).

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності:

Не проводилося тривалих досліджень на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу препарату АМБІЛІП. АМБІЛІП не перевірявся для визначення його мутагенного потенціалу. Репродуктивне дослідження сегменту І у щурів виявило аномальний естрофічний цикл (тривалий дієструс) та зменшену кількість жовтих тіл у групах, які отримували високі дози препарату (10 та 15 мг/кг, дози еквівалентні дозам для людини 1,6 та 2,4 мг/кг з розрахунку площі поверхні тіла). АМБІЛІП не впливав на фертильність або дні до запліднення. Впливу на чоловічу репродуктивну функцію не було.

Застосування у період вагітності, категорія В:

Не було проведено адекватних і добре контрольованих досліджень препарату АМБІЛІП у вагітних. Системні грибові інфекції успішно лікували у вагітних за допомогою амфотерицину В деоксихолату, але кількість зареєстрованих випадків є малою.

Дослідження сегменту ІІ, як на щурах так і на кроликах показали, що АМБІЛІП не має тератогенного потенціалу у цих видів. Для щурів нетоксична доза АМБІЛІП для матері оцінювалась у розмірі 5 мг/кг (еквівалентно 0,16-0,8 разів більше рекомендованого діапазону клінічних доз для людини від 1 до 5 мг/кг), а для кроликів - 3 мг/кг (еквівалентно 0,2 - 1 рази більше рекомендованого діапазону клінічних доз для людини) на основі коригування площі тіла. У кроликів, які отримували більш високі дози (еквівалентно 0,5 до 2 разів більше рекомендованої дози для людини) препарату АМБІЛІП спостерігався більший показник потенційна користь перевищує можливі ризики.

Застосування у період годування груддю:

Багато лікарських засобів проникають у грудне молоко. Однак невідомо, чи проникає АМБІЛІП у грудне молоко. У зв'язку з можливістю серйозних побічних реакцій у новонароджених дітей, яких годують груддю, слід прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення прийому препарату з урахуванням важливості препарату для матері.

Діти:

Діти віком від 1 місяця до 16 років з передбачуваною грибовою інфекцією (емпірична терапія), підтвердженими системними грибовими інфекціями або вісцеральним лейшманіозом успішно лікувались препаратом АМБІЛІП. У дослідженнях, які включали 302 пацієнтів-дітей, які отримували АМБІЛІП не було виявлено жодних відмінностей у ефективності та безпеці застосування АМБІЛІП порівняно з дорослими. Оскільки діти отримували АМБІЛІП у дозах, які дорівнюють дозам, що застосовуються для дорослих, з розрахунку на кілограм ваги тіла, в цій категорії не потрібно коригувати дозування. Безпека та ефективність у педіатричних пацієнтів віком до місяця не встановлені.

Пацієнти літнього віку:

Досвід застосування АМБІЛІП пацієнтів літнього віку віці (65 років і старше) складає 72 пацієнта. Змінювати дозу АМБІЛІП для цієї категорії населення не потрібно. Як і при застосуванні більшості інших лікарських засобів, за літніми пацієнтами, які отримують АМБІЛІП, слід ретельно спостерігати.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

- Флуцитозин: підвищена токсичність флуцитозину і навпаки
- Діуретики або цисплатин: підвищена ниркова токсичність та підвищений ризик гіпокаліємії
- Кортикостероїди: підвищений ризик гіпокаліємії
- Цитостатичні препарати: підвищений ризик ураження нирок, гіпотонії та бронхоспазмів.
- Інші нефротоксичні препарати: підвищений ризик ураження нирок. Слід уважно спостерігати за пацієнтами.
- Фоскарнет, Ганцикловір, Тенофовір, Адефовір: підвищений ризик гематологічних порушень та побічних реакцій з боку нирок від амфотерицину В.
- Трансфузія лейкоцитів: ризик ураження легенів. Слід зберігати інтервали між застосуванням амфотерицину В та трансфузією, а також здійснювати моніторинг легеневої функції.



10

ВІДНОВЛЕННЯ ПРЕПАРАТУ

Лікарський засіб відновлюють шляхом додавання 12 мл стерильної води для ін'єкцій USP в асептичних умовах, щоб отримати концентрацію Амфотерицину В 4 мг/мл. Слід розчинити перед введенням до досягнення кінцевої концентрації від 1 до 2 мг/мл до введення. Нижчі концентрації (0,2 до 0,5 мг/мл) можуть бути доречними для немовлят та маленьких дітей, щоб забезпечити достатній об'єм для інфузії.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Не відновлювати з фізіологічним розчином і не додавати фізіологічний розчин до розведеної концентрації. Не змішувати з іншими лікарськими засобами. Не зберігати відновлений розчин.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ.

Зберігати при температурі нижче 30°C. Зберігати в захищеному від світла місці. Не заморожувати

ЗБЕРІГАННЯ ВІДНОВЛЕНОГО ПРЕПАРАТУ

Не зберігати відновлений розчин. Слід використати відразу після розведення.

ФОРМА ВИПУСКУ.

АМБІЛІП (AMBILIP) по 1 флакону з голкою-фільтром 5мм в картонній коробці з інструкцією.

Вироблено в Індії:

ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД
Багбанія, Бадді-Налагарх роад,
округ Солан (ХП) -174 101

Логотип виробника
МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Невідкладна допомога за новим стандартом

DAa-01-01



АМБІЛІП
Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18341/02/02

від 25.09.2020

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



220x142

ЗГІДНО 3
ОРИГІНАЛОМ

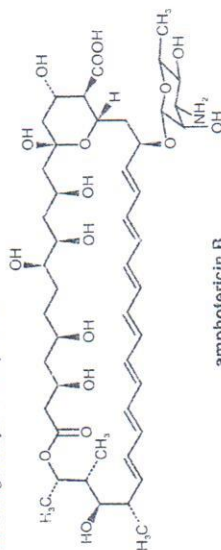
For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory only

**COMPOSITION**

Each vial contains:	50mg
Amphotericin B USP	
Hydrogenated Soy	213mg
Phosphatidylcholine	52 mg
Cholesterol USP	84mg
Distearoylphosphatidylglycerol (As Sodium Salt)	0.64mg
α -Tocopherol USP	900mg
Sucrose USP	
Sodium Succinate	
Hexahydrate (as buffer)	27mg
(Lyophilized)	

DESCRIPTION

Liposomal amphotericin B is a lipid formulation of amphotericin B. As with the other lipid formulations, this product has lower toxicity and with at least similar efficacy compared to the parent compound, amphotericin B deoxycholate. Compared to the other lipid formulations of amphotericin B, AMBILIP reaches higher concentrations in plasma and remains in the circulation longer. Similar to the other lipid formulations, AMBILIP concentrates in reticuloendothelial system. However, its uptake to the reticuloendothelial system cells is slower. This feature is presumably due to the smaller size, higher transition (melting) temperature and more rigid bilayer of the liposome.



amphotericin B

LIPOSOMAL AND LIPID COMPLEX PREPARATIONS

From studies it appears that liposomal amphotericin B preparations exhibit fewer side-effects while having similar efficacy. Various preparations have recently been introduced. All of these are more expensive than plain Amphotericin B. AMBILIP is composed of amphotericin B complexed with hydrogenated soy phosphatidylcholine, distearoylphosphatidylglycerol, and cholesterol.

MECHANISM OF ACTION

Amphotericin B, the active ingredient of AMBILIP, acts by binding to the sterol component of a cell membrane leading to alterations in cell permeability and cell death. While amphotericin B has a higher affinity for the ergosterol component of the fungal cell membrane, it can also bind to the cholesterol component of the mammalian cell leading to cytotoxicity. AMBILIP, the liposomal preparation of amphotericin B, has been shown to penetrate the cell wall of both extracellular and intracellular forms of susceptible fungi.

INDICATION AND USAGE

AMBILIP is indicated for the following:

- Empirical therapy for presumed fungal infection in febrile, neutropenic patients.
- Treatment of Cryptococcal Meningitis in HIV infected patients.
- Treatment of patients with Aspergillus species, Candida species and/or Cryptococcus species infections (see above for the treatment of Cryptococcal Meningitis) refractory to amphotericin B deoxycholate, or in patients where renal impairment or unacceptable toxicity precludes the use of amphotericin B deoxycholate.

RECONSTITUTION

Reconstitute aseptically by adding 12 mL of sterile Water for Injection USP to get a concentration of 4 mg/mL of amphotericin B. Dilute further before administration to achieve a final concentration of 1 to 2 mg/mL prior to administration. Lower concentrations (0.2 to 0.5 mg/mL) may be appropriate for infants and small children to provide sufficient volume for infusion.

CAUTION

Do not reconstitute with Saline or add Saline to the reconstituted concentration, or mix with other drugs. Do not store reconstituted solution.

STORAGE

Store below 30°C, protected from light. Do not freeze.

STORAGE OF RECONSTITUTED PRODUCT

Do not store reconstituted solution. Use immediately after reconstitution.

PRESENTATION

AMBILIP is available in an individual carton with a package insert and ONE 5 µm NEEDLE WITH FILTER PROVIDED WITH THIS PACK.

Mfd in India by :

UNITED BIOTECH (P) LIMITED

Bagbania, Baddi-Nalagarh Road,

Distt. Solan (HP) - 174 101



DAa-01-01



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Less common

Skin rash

Other side effects not listed may also occur in some patients. If you notice any other effects, check with your healthcare professional.

WARNING

Anaphylaxis has been reported with amphotericin B deoxycholate and other amphotericin B-containing drugs, including AMBILIP. If a severe anaphylactic reaction occurs, the infusion should be immediately discontinued and the patient should not receive further infusions of AMBILIP.

PRECAUTIONS

General

As with any amphotericin B-containing product the drug should be administered by medically trained personnel. During the initial dosing period, patients should be under close clinical observation. AMBILIP has been shown to be significantly less toxic than amphotericin B deoxycholate; however, adverse events may still occur.

Laboratory Tests

Patient management should include laboratory evaluation of renal, hepatic and hematopoietic function, and serum electrolytes (particularly magnesium and potassium).

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long term studies in animals have been performed to evaluate carcinogenic potential of AMBILIP. AMBILIP has not been tested to determine its mutagenic potential. A Segment I Reproductive Study in rats found an abnormal estrous cycle (prolonged diestrus) and decreased number of corpora lutea in the high dose groups (10 and 15 mg/kg, doses equivalent to human doses of 1.6 and 2.4 mg/kg based on body surface area considerations). AMBILIP did not affect fertility or days to copulation. There were no effects on male reproductive function.

Pregnancy Category B

There have been no adequate and well-controlled studies of AMBILIP in pregnant women. Systemic fungal infections have been successfully treated in pregnant women with amphotericin B deoxycholate, but the number of cases reported has been small.

Segment II studies in both rats and rabbits have concluded that AMBILIP had no teratogenic potential in these species. In rats, the maternal non-toxic dose of AMBILIP was estimated to be 5 mg/kg (equivalent to 0.16 to 0.8 times the recommended human clinical dose range of 1 to 5 mg/kg) and in rabbits, 3 mg/kg (equivalent to 0.2 to 1 times the recommended human clinical dose range), based on body surface area correction. Rabbits receiving the higher doses, (equivalent to 0.5 to 2 times the recommended human dose) of AMBILIP experienced a higher rate of spontaneous abortions than did the control groups. AMBILIP should only be used during pregnancy if the possible benefits to be derived outweigh the potential risks involved.

Nursing Mothers

Many drugs are excreted in human milk. However, it is not known whether AMBILIP is excreted in human milk. Due to the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or whether to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

Pediatric patients, age 1 month to 16 years, with presumed fungal infection (empirical therapy), confirmed systemic fungal infections or with visceral leishmaniasis have been successfully treated with AMBILIP. In studies which included 302 pediatric patients administered AMBILIP, there was no evidence of any differences in efficacy or safety of AMBILIP compared to adults. Since pediatric patients have received AMBILIP at doses comparable to those used in adults on a per kilogram body weight basis, no dosage adjustment is required in this population. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of one month have not been established.

Elderly Patients

Experience with AMBILIP in the elderly (65 years or older) comprised 72 patients. It has not been necessary to alter the dose of AMBILIP for this population. As with most other drugs, elderly patients receiving AMBILIP should be carefully monitored.

INTERACTIONS

- Flucytosine: Toxicity of Flucytosine increased and vice versa
- Diuretics or Cisplatin: Increased renal toxicity and increased risk of hypokalemia
- Corticosteroids: Increased risk of hypokalemia
- Cytostatic drugs: Increased risk of kidney damage, hypotension and bronchospasms.
- Other nephrotoxic drugs: Increased risk of serious renal damage. Monitor patients closely.
- Foscarnet, Ganciclovir, Tenofovir, Adefovir: Risk of hematological and renal side-effects of Amphotericin B increased.
- Transfusion of Leukocytes: Risk of pulmonary (lung) damage. Space intervals between the application of Amphotericin B and the transfusion and monitor pulmonary function.

- Treatment of visceral leishmaniasis. In immunocompromised patients with visceral leishmaniasis treated with AMBILIP, relapse rates were high following initial clearance of parasites.

The main i.v. use is in systemic fungal infections (e.g. in immunocompromised patients), and in visceral leishmaniasis. Aspergillosis, Naegleria fowleri primary amoebic meningoencephalitis, cryptococcus infections (e.g. meningitis) and candidiasis are treated with amphotericin B. It is also used empirically in febrile immunocompromised patients who do not respond to broad-spectrum antibiotics.

DOSE AND ADMINISTRATION

The dose of Liposomal Amphotericin B Injection will be different for different patients. The following information includes only the average doses of Liposomal Amphotericin B Injection.

Indication	Dose (mg/kg/day)
Empirical therapy	3
Systemic fungal infections: Aspergillus Candida Cryptococcus	3-5
Cryptococcal meningitis in HIV infected patients	6

Dosing and rate of infusion should be individualized to the needs of the specific patient to ensure maximum efficacy while minimizing systemic toxicities or adverse events.

Doses recommended for visceral leishmaniasis are presented below:

CONTRAINDICATION

AMBILIP is contraindicated in those patients who have demonstrated or have known hypersensitivity to amphotericin B deoxycholate or any other constituents of the product unless, in the opinion of the treating physician, the benefit of therapy outweighs the risk.

Visceral Leishmaniasis	Dose (mg/kg/day)
Immunocompetent patients	3 (days 1-5) and 3 on days 14, 21
Immunocompromised patients	4 (days 1-5) and 4 on days 10, 17, 24, 31, 38

For immunocompetent patients who do not achieve parasitic clearance with the recommended dose, a repeat course of therapy may be useful.

For immunocompromised patients who do not clear parasites or who experience relapses, expert advice regarding further treatment is recommended.

SIDE EFFECTS / ADVERSE EFFECTS

Along with its needed effects, a medicine may cause some unwanted effects. Although not all of these side effects may occur, if they do occur they may need medical attention. Check with your doctor as soon as possible if any of the following side effects occur:

More common

Chills, Fever, Irregular heartbeat, Muscle cramps or pain, Unusual tiredness or weakness

Less common

Back pain, Chest pain, Dark urine, Difficulty in breathing, Headache, Yellowing of eyes or skin

Rare

Difficulty in swallowing, Hives, Itching, especially of feet or hands, Reddening of skin, especially around ears. Swelling of eyes, face, or inside of nose, Unusual tiredness or weakness (sudden and severe)

Some side effects may occur that usually do not need medical attention. These side effects may go away during treatment as your body adjusts to the medicine. Also, your health care professional may be able to tell you about ways to prevent or reduce some of these side effects. Check with your health care professional if any of the following side effects continue or are bothersome or if you have any questions about them:

More common

Abdominal pain, Cough, Diarrhea, Dizziness, Nausea, Vomiting

