Obeliva

Obeticholic Acid

Everest

COMPOSITION

OBELIVA 5 tablets: Each film coated tablet contains Obeticholic Acid INN 5 mg.

OBELIVA 10 tablets: Each film coated tablet contains Obeticholic Acid INN 10 mg.

INDICATIONS AND USAGE

Obeticholic Acid is indicated for the treatment of primary biliary cholangitis (also known as primary biliary cirrhosis) in combination with ursodeoxycholic acid in adults with an inadequate response to ursodeoxycholic acid or as monotherapy in adults unable to tolerate ursodeoxycholic acid.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The starting dose and dosage titration by PBC patient population is shown in Table

Staging/ Classification	Non-Cirrhotic or Child-Pugh Class A	Child-Pugh Class B or C or Decompensated Cirrhotic[a]
Starting Dosage	5 mg once daily	5 mg once weekly
Dosage Titration	For patients who have not achieved an adequate reduction in alkaline phosphatase (ALP) and/or total bilirubin after 3 months of treatment and the patient is tolerating obeticholic acid, titrate up to 10 mg once daily.[b]	5 mg twice weekly (at least 3 days apart) Titrate to 10 mg twice weekly (at least 3 days apart) based on response and tolerability.
Maximum Dosage	10 mg once daily	10 mg twice weekly (at least 3 days apart)

[a]Gastroesophageal variceal bleeding, new or worsening jaundice, spontaneous bacterial peritonitis, etc.

[b]Prior to dosage adjustment, re-calculate the Child-Pugh classification.

CONTRAINDICATION

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients complete biliary obstruction.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Liver related adverse events

Elevations in alanine amino transferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) have been observed in patients taking obeticholic acid. Clinical signs and symptoms of hepatic decompensation have also been observed. These events have occurred as early as within the first month of treatment. After initiation of therapy, all patients should be monitored for progression of PBC disease with laboratory and clinical assessment to determine whether dosage adjustment is needed. Dosing frequency should be reduced for patients who progress to advanced disease (i.e. from Child-Pugh Class A to Child-Pugh Class B or C)

SIDE EFFECTS

The most commonly reported adverse reactions were pruritus and fatigue. The most common adverse reaction leading to discontinuation was pruritus. The majority of pruritus occurred within the first month of treatment and tended to resolve over time with continued dosing.

Pruritus

Approximately 60% of patients had a history of pruritus upon enrollment in the phase III study. Treatment-emergent pruritus generally started within the first month following the initiation of treatment.

Relative to patients who started on 10 mg once daily in the Obeticholic Acid 10 mg arm, patients in the Obeticholic Acid titration arm had a lower incidence of pruritus (70% and 56% respectively) and a lower discontinuation rate due to pruritus (10% and 1%, respectively).

DRUG INTERACTIONS

Bile Acid Binding Resins

Bile acid binding resins such as cholestyramine, colestipol, or colesevelam adsorb and reduce bile acid absorption and may reduce the absorption, systemic exposure, and efficacy of Obeticholic Acid. If taking a bile acid binding resin, take Obeticholic Acid at least 4 hours before or 4 hours after taking the bile acid binding resin, or at as great an interval as possible.

Warfarin

The International Normalized Ratio (INR) [Prothrombin time] decreased following coadministration of warfarin and Obeticholic Acid. Monitor INR and adjust the dosage of warfarin, as needed, to maintain the target INR range when co-administering Obeticholic Acid and warfarin.

CYP1A2 Substrates with Narrow Therapeutic Index

Obeticholic acid may increase the exposure to concomitant drugs that are CYP1A2 substrates. Therapeutic monitoring of CYP1A2 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. theophylline and tizanidine) is recommended when co-administered with Obeticholic Acid.

USE IN SPECIFIC POPULATION

Pregnancy

The limited available human data on the use of obeticholic acid during pregnancy are not sufficient to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, no developmental abnormalities or fetal harm was observed when pregnant rats or rabbits were administered obeticholic acid during the period of organogenesis at exposures approximately 13 times and 6 times human exposures, respectively, at the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg.

Lactation

There is no information on the presence of obeticholic acid in human milk, the effects on the breast-fed infant or the effects on milk production.

Pediatric Use

The safety and effectiveness of Obeticholic Acid in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and subjects less than 65 years of age, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Hepatic Impairment

Hepatic decompensation and failure, in some cases fatal, have been reported postmarketing in PBC patients with decompensated cirrhosis or Child-Pugh B or C hepatic impairment when Obeticholic Acid was dosed more frequently than recommended. In PBC clinical trials, a dose-response relationship was observed for the occurrence of liver-related adverse reactions with Obeticholic Acid.

OVERDOSAGE

The highest single dose exposure of obeticholic acid in healthy volunteers has been at the 500 mg dose. In the case of overdose, patients should be carefully observed and supportive care administered, as appropriate.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

How Supplied

OBELIVA 5 tablet: Each HDPE bottle of **OBELIVA** contains 30 film-coated tablets (each tablet contains Obeticholic Acid INN 5 mg.), a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

OBELIVA 10 tablet: Each HDPE bottle of **OBELIVA** 10 contains 30 film-coated tablets (each tablet contains Obeticholic Acid INN 10 mg.), a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

Storage

Store at room temperature, below 30°C (86°F). Do not remove desiccant. Dispense in original bottle.

Keep **OBELIVA** out of the sight and reach of children.

Manufactured By
Everest Pharmaceuticals Ltd.
BSCIC, Kanchpur, Narayanganj, Bangladesh

ওবিলিভা

ওবিটিকোলিক এসিড

Everest

উপাদান

ওবিলিভা ৫ ট্যাবলেট: প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে ওবিটিকোলিক এসিড আইএনএন ৫ মিগ্রা।

ওবিলিভা ১০ ট্যাবলেট: প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে ওবিটিকোলিক এসিড আইএনএন ১০ মিগ্রা।

নির্দেশনা

ওবিটিকোলিক এসিড সেইসব প্রাপ্তবয়স্ক রোগীদের প্রাইমারী বিলিয়ারী কোলানজাইটিস (পিবিসি) এ আরসোডিঅক্সিকোলিক এসিডের (ইউডিসিএ) সাথে নির্দেশিত যাদের পূর্বে ইউডিসিএ দিয়ে মনোথেরাপিতে কোন উন্নতি হয়নি।

মাত্রা এবং সেবনবিধি

ওবিটিকোলিক এসিড পিবিসিতে সেবনবিধি নিম্নে দেওয়া হলো: টেবিলে

স্টেজিং/প্রকারভেদ	নন সিরোটিক অথবা চাইল্ড পাহ্ ক্লাস এ	চাইল্ড পাহ্ ক্লাস বি অথবা সি অথবা ডিকম্পেনসেটেড সিরোসিস।[এ]
প্রারম্ভিক ডোজ	৫ মিগ্রা দিনে একবার	৫ মিগ্রা সপ্তাহে একবার
মাত্রা সমন্বয়	যেসব রোগীদের চিকিৎসা আরম্ভ করার ৩ মাসের মধ্যে অ্যালক্যালাইন ফসফাটেজ (এএলপি) পর্যাপ্ত পরিমাণ কমেনি এবং/ অথবা টোটাল বিলিরুবিন কমেনি, সেসব রোগীদের ১০ মিগ্রা পর্যন্ত ওবিটিকোলিক এসিড বৃদ্ধি করতে হবে।[বি]	সহনশীলতা এবং কার্যকারিতার উপর নির্ভর করে। ৫ মিগ্রা সপ্তাহে দুইবার (তিন দিন পরপর) থেকে ১০ মিগ্রা সপ্তাহে দুইবার (তিন দিন পরপর) পর্যন্ত বৃদ্ধি করতে হবে।
সর্বোচ্চ মাত্রা	প্রতিদিন ১০ মিগ্রা দিনে একবার	১০ মিগ্রা সপ্তাহে দুইবার (তিন দিন পরপর)

এ) গ্যাস্ট্রোইসোফেগাল ভেরিসেল ব্লিডিং, নতুন অথবা তীব্র জন্ডিস, ক্রমাগত ব্যাকটেরিয়াল পেরিটোনাইটিস ইত্যাদি।

বি) মাত্রা পূনর্বিন্যাসের পূর্বে চাইল্ড পাহ্ শ্রেণীবিন্যাস পূনরায় পরিমাপ করতে হবে।

প্রতিনির্দেশনা

ওবিটিকোলিক এসিড বা ওবিলিভা যে কোন উপাদানের প্রতি অতি সংবেদনশীল রোগী পিত্তনালী সম্পূর্ন অবরোধ হয়ে গেলে।

সর্তকতা

লিভার সংক্রান্ত পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া

যেসকল রোগীরা ওবিটিকোলিক এসিড নিয়ে থাকেন, তাদের এলানিন অ্যামাইনো ট্রান্সফারেজ (এএলটি) এবং এসপারটেট অ্যামাইনো ট্রান্সফারেজ (এএসটি) এর মাত্রা বৃদ্ধি পায়। হেপাটিক ডিকম্পেনসেশনের লক্ষণ এবং উপসর্গ ও দেখা যায়। এই লক্ষণ এবং উপসর্গ গুলো চিকিৎসা শুরুর এক মাসের ভেতর দেখা যায়। চিকিৎসা শুরুর প্রথম দিকে সকল রোগীদের পিবিসি এর উন্নতি পর্যবেক্ষণ করতে হবে এবং ল্যাবরেটরি এবং ক্লিনিক্যাল পরীক্ষার মাধ্যমে দেখতে হবে যে ডোজ এডজাস্টমেন্টের প্রয়োজন আছে কি না। যাদের চাইল্ড পাহ স্কোর এ, বি অথবা সি এরকম রোগীদের ক্ষেত্রে ওষুধের মাত্রা কমাতে হবে।

পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া

প্রুরিটাস এবং দূর্বলতা হলো ওবিটিকোলিক এসিড এর সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া। প্রুরিটাস সাধারণত চিকিৎসা শুরুর এক মাসের মাথায় দেখা যায় এবং চিকিৎসা চলাকালীন সময়ের ভেতরেই আবার চলে যায়।

প্রুরিটাস

আনুমানিক ৬০% রোগীদের ক্ষেত্রে ফেইজ-৩ স্টাডিতে প্রুরিটাস দেখা গেছে। প্রুরিটাস সাধারনত চিকিৎসা শুরুর এক মাসের মাথায় দেখা যায়।

অন্যান্য ওষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

বাইল এসিড বাইন্ডিং রেসিন

বাইল এসিড বাইন্ডিং কিছু রেসিন যেমন কোলেস্টাইরামিন, কোলেস্টিপল এবং কোলসেভেলাম বাইল এসিড এর আত্তীকরন কমিয়ে দেয় এবং ওবিটিকোলিক এসিড আত্তীকরন, মাত্রা এবং কার্যকারিতা কমিয়ে দেয়। যদি কোনো রোগী বাইল এসিড বাইন্ডিং রেসিন নেয়, তাহলে তাকে বাইল এসিড বাইন্ডিং রেসিন গ্রহণের কমপক্ষে ৪ ঘন্টা আগে অথবা ৪ ঘন্টা পরে ওবিটিকোলিক এসিড নিতে হবে।

ওয়ারফেরিন

ওয়ারফেরিন এবং ওবিটিকোলিক এসিড এক সাথে নিলে আন্তর্জাতিক স্বাভাবিক অনুপাত (আইএনআর) [প্রোথোম্বিন টাইম] কমে যায়। তাই ওয়ারফেরিন এবং ওবিটিকোলিক এসিড এক সাথে দেওয়ার ক্ষেত্রে আইএনআর মাত্রা পর্যবেক্ষণ করে কাংঙ্খিত মাত্রার আইএনআর অর্জনের জন্য প্রয়োজন অনুযায়ী ওয়ারফেরিন এর মাত্রা সমন্বয় করতে হবে।

সিওয়াইপি১এ২ সাবস্ট্রেট যাদের থেরাপিউটিক ইনডেক্স ন্যারো

যে সকল ওষুধ সিওয়াইপি১এ২ এর সাবস্ট্রেট, ওবিটিকোলিক এসিড তাদের মাত্রা বাড়িয়ে দেয়। যে সব সিওয়াইপি১এ২ এর সাবস্ট্রেটের থেরাপিউটিক ইনডেক্স ন্যারো (যেমন: থিওফাইলিন এবং টিজানিডিন) তাদের ওবিটিকোলিক এসিডের সাথে একত্রে দিলে সেই সিওয়াইপি১এ২ সাবস্ট্রেট গুলোর মাত্রা পর্যবেক্ষণ করতে হবে।

বিশেষ জনগোষ্ঠীর উপর ব্যবহার

গর্ভাবস্থায়

গর্ভাবস্থায় ওবিটিকোলিক এসিড ব্যবহার এর উপর প্রাপ্ত তথ্য কোনো ওষুধ ঘটিত রিস্ক প্রদান করতে অসমর্থ। প্রানীদের উপর করা গবেষনায় যখন এটি গর্ভবতী ইদুর এবং খরগোসের উপর যথাক্রমে মানব দেহের মাত্রার ১৩ গুন এবং ৬ গুন মাত্রায় দেওয়া হয়েছিল, সেখানে কোনো ধরনের গঠনমূলক ত্রূটি অথবা ভ্রূনের কোনো ক্ষতি হয়নি।

স্তন্যদানকালীন

ওবিটিকোলিক এসিড স্তনদুগ্ধের সাথে নিঃসৃত হয় কিনা এবং এই স্তন্যপানকারী শিশুর উপর এর প্রভাব কি সেই ব্যাপারে কোনো তথ্য পাওয়া যায় নাই।

শিশুদের ক্ষেত্রে

শিশুদের ক্ষেত্রে ওবিটিকোলিক এসিডের নিরাপত্তা এবং কার্যকারীতা এখনো পর্যন্ত প্রতিষ্ঠিত হয় নি।

বয়স্কদের ক্ষেত্রে

৬৫ বছর অথবা ৬৫ বছর এর কম বয়সীদের ক্ষেত্রে নিরাপত্তা এবং কার্যকারীতায় কোনো রুপ পার্থক্য পরিলক্ষিত হয় নাই।

যকৃতের রোগী

যাদের যকৃতের সিরোসিস, চাইল্ড পাহ স্কোর বি অথবা সি আছে সেইসব পিবিসি রোগীদের ক্ষেত্রে ওবিটিকোলিক এসিড দিয়ে চিকিৎসা দেওয়ার পর হেপাটিক ডিকম্পেনসেশনের এবং ফেইলার এর মতো কিছু ঘটনা পোস্ট মার্কেটিং এ দেখা গেছে। পিবিসি এর ক্লিনিকাল ট্রায়াল এ ওবিটিকোলিক এসিডের ক্ষেত্রে যকৃতের পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া এর সাথে একটি ডোজ রেসপন্স রিলেশনশিপ রয়েছে।

অতিমাত্রা

স্বাস্থ্যবান স্বেচ্ছাসেবীদের উপর ওবিটিকোলিক এসিড এর সর্বোচ্চ পরিমাণ হলো ৫০০ মিগ্রা। অতিমাত্রার ক্ষেত্রে রোগীদের সতর্কতার সাথে পর্যবেক্ষণ করতে হবে এবং প্রয়োজনীয় ব্যবস্থা গ্রহণ করতে হবে।

সরবরাহ

ওবিলিভা ৫ ট্যাবলেট: প্রতিটি শিশু-প্রতিরোধক সিলড প্লাস্টিক কন্টেইনারের ভেতরে আছে ৩০ টি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেট এবং একটি করে সিলিকা জেল।

ওবিলিভা ১০ ট্যাবলেট: প্রতিটি শিশু-প্রতিরোধক সিলড প্লাস্টিক কন্টেইনারের ভেতরে আছে ৩০ টি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেট এবং একটি করে সিলিকা জেল।

সংরক্ষণ

আলো থেকে দূরে শুষ্ক স্থানে ও ৩০° সে এর নিচে রাখুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন। শুধুমাত্র সরবরাহকৃত বোতল হতে সেবন করুন এবং যদি বোতলের মুখের সিল ছেঁড়া বা খোলা থাকে, তাহলে ব্যবহার করা থেকে বিরত থাকুন।

প্রস্তুতকারকঃ
এভারেষ্ট ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড
বিসিক, কাঁচপুর, নারায়ণগঞ্জ, বাংলাদেশ