

COMPOSITION

OBELIVA 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)

^aGastroesophageal variceal bleeding, new or worsening jaundice, spontaneous bacterial peritonitis, etc.

^bPrior to dosage adjustment, re-calculate the Child-Pugh classification.

CONTRAINDICATION

Hypersensitivity to the active substance, 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 patients and patients 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.

STORAGE

Store below 30°C, in a cool & dry place. Keep away from light. Keep out of the sight & reach of children.

HOW SUPPLIED

OBELIVA Tablet: Each HDPE container of **OBELIVA** contains 14/30 film-coated tablets, a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

OBELIVA Tablet: Each box contains 2x10 tablets in Alu-Alu blister pack.

OBELIVA 10 Tablet: Each HDPE container of **OBELIVA 10** contains 30 film-coated tablets, a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

উপাদান

ওবিলিভা ট্যাবলেট: প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে ওবিটিকোলিক এসিড আইএনএন ৫ মি.গ্রা.।

ওবিলিভা ১০ ট্যাবলেট: প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে ওবিটিকোলিক এসিড আইএনএন ১০ মি.গ্রা.।

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 এসিডের পিবিসিতে সেবনবিধি নিম্নের টেবিলে দেওয়া হলো:

স্টেজিং/থেরাপি	নন সিরোটিক অথবা চাইন্ড পাহ্‌ ক্লাস এ	চাইন্ড পাহ্‌ ক্লাস বি অথবা সি অথবা ডিক্সেনসোটের সিরোসিস ^৬
প্রারম্ভিক ডোজ	৫ মি.গ্রা. দিনে একবার	৫ মি.গ্রা. সপ্তাহে একবার
মাত্রা সময়	বেসব রোগীদের চিকিৎসা আরম্ভ করার ৩ মাসের মধ্যে অ্যালকালাইন ফসফাটেজ (এএলপি) পর্যাপ্ত পরিমাণ কমেনি এবং/ অথবা টোটাল বিলিরুবিন কমেনি, সেসব রোগীদের ১০ মি.গ্রা. পর্যন্ত ওবিটিকোলিক এসিড বৃদ্ধি করতে হবে। ^৬	সহনশীলতা এবং কার্যকারিতার উপর নির্ভর করে ৫ মি.গ্রা. সপ্তাহে দুইবার (তিন দিন পরপর) থেকে ১০ মি.গ্রা. সপ্তাহে দুইবার (তিন দিন পরপর) পর্যন্ত বৃদ্ধি করতে হবে।
সর্বোচ্চ মাত্রা	প্রতিদিন ১০ মি.গ্রা. দিনে একবার	১০ মি.গ্রা. সপ্তাহে দুইবার (তিন দিন পরপর)

এ) গ্যাস্ট্রোইনসোলেশন ডেরিসেল ব্লিডিং, নতুন অথবা তীব্র জটিল, ক্রমাগত ব্যাকটেরিয়াল পেরিটোনিটিস ইত্যাদি।

বি) পূর্বাধিকারের পূর্বে চাইন্ড পাহ্‌ শ্রেণীবিন্যাস পুনরায় পরিমাপ করতে হবে।

প্রতিনির্দেশনা

ওবিটিকোলিক এসিড এর প্রতি অতি সংবেদনশীল, রোগীর পিত্তনালী সম্পূর্ণ অবরোধ হয়ে গেলে।

সতর্কতা ও সাবধানতা

লিভার সংক্রান্ত পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া

বেসকল রোগীরা ওবিটিকোলিক এসিড নিয়ে থাকেন, তাদের এলানিন অ্যামাইনো ট্রান্সফারেজ (এএলটি) এবং এসপারটেট অ্যামাইনো ট্রান্সফারেজ (এএসটি) এর মাত্রা বৃদ্ধি পায়। হেপাটিক ডিক্সেনসেশনের লক্ষণ এবং উপসর্গ ও দেখা যায়। এই লক্ষণ এবং উপসর্গগুলো চিকিৎসা শুরু এক মাসের ভেতর দেখা যায়। চিকিৎসা শুরু 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 চাইন্ড পাহ্‌ স্কোর এ, বি অথবা সি এরকম রোগীদের ক্ষেত্রে ওষুধের মাত্রা কমাতে হবে।

পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া

ফ্রিটাস এবং দুর্বলতা হলো ওবিটিকোলিক এসিড এর সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া। ওষুধের ব্যবহার বন্ধের কারণ হিসেবে সর্বাধিক পরিলক্ষিত পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া হল ফ্রিটাস। ফ্রিটাস সাধারণত চিকিৎসা শুরু এক মাসের মধ্যেই দেখা যায় এবং চিকিৎসা চলাকালীন সময়ের ভেতরেই আবার চলে যায়।

ফ্রিটাস

আনুমানিক ৬০% রোগীদের ক্ষেত্রে ফেইজ-৩ স্টাডিতে ফ্রিটাস দেখা গেছে। ফ্রিটাস সাধারণত চিকিৎসা শুরু এক মাসের মধ্যেই দেখা যায়।

যে সকল রোগীরা ১০ মি.গ্রা. দিনে একবার হিসেবে চিকিৎসা শুরু করেছেন তাদের তুলনায় যারা ডোজ টাইট্রেশনের মাধ্যমে ১০ মি.গ্রা. ওবিটিকোলিক এসিড নিয়েছেন তাদের ক্ষেত্রে অপেক্ষাকৃত কম ফ্রিটাস হবার ঘটনা পরিলক্ষিত হয়েছে (৭০% এবং ৫৬% ক্রমানুসারে) এবং ফ্রিটাসের কারণে ওষুধের ব্যবহার বন্ধের ক্ষেত্রেও এই হার অপেক্ষাকৃত কম (১০% এবং ১% ক্রমানুসারে)।

অন্যান্য ওষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

বাইল এসিড বাইন্ডিং রেসিন

বাইল এসিড বাইন্ডিং কিছু রেসিন যেমন কোলেস্টাইরামিন, কোলেস্টিল

এবং কোলেসেভোলাম বাইল এসিড এর আন্তীকরণ কমিয়ে দেয় এবং ওবিটিকোলিক এসিড আন্তীকরণ, 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 অথবা যত বেশি মধ্যবর্তী সময় নেয়া সম্ভব।

ওয়ারফেরিন

ওয়ারফেরিন এবং ওবিটিকোলিক এসিড এক সাথে নিলে ইন্টারন্যাশনাল নরমালাইজড রেশিও (আইএনআর) [প্রোথ্রোম্বিন টাইম] কমে যায়। তাই ওয়ারফেরিন এবং ওবিটিকোলিক এসিড এক সাথে দেওয়ার ক্ষেত্রে আইএনআর মাত্রা পর্যবেক্ষণ করে কাল্পিত মাত্রার আইএনআর অর্জনের জন্য প্রয়োজন অনুযায়ী ওয়ারফেরিন এর মাত্রা সমন্বয় করতে হবে।

CYP1A2 সাবস্ট্রেট এর ক্ষেত্রে যাদের থেরাপিউটিক ইনডেক্স ন্যারো

যে সকল ওষুধ CYP1A2 এর সাবস্ট্রেট, ওবিটিকোলিক এসিড তাদের মাত্রা বাড়িয়ে দেয়। যে সব CYP1A2 এর সাবস্ট্রেটের থেরাপিউটিক ইনডেক্স ন্যারো (যেমন: থিওফাইলিন এবং টিজানিডিন) তাদের ওবিটিকোলিক এসিডের সাথে একত্রে দিলে সেই CYP1A2 সাবস্ট্রেট গুলোর মাত্রা পর্যবেক্ষণ করতে হবে।

বিশেষ জনগোষ্ঠীর উপর ব্যবহার

গর্ভাবস্থায়

গর্ভাবস্থায় ওবিটিকোলিক এসিড ব্যবহার এর উপর প্রাপ্ত সীমিত তথ্য কোনো ওষুধ ঘটিত রিস্ক প্রদান করতে অসমর্থ। মানব দেহের সর্বোচ্চ নির্দেশিত মাত্রা ১০ মি.গ্রা. বিবেচনা করে প্রাণীদের উপর করা গবেষণায় যখন এটি গর্ভবতী ইদুর এবং খরগোসের উপর যথাক্রমে মানব দেহের মাত্রার ১৩ গুন এবং ৬ গুন মাত্রায় দেওয়া হয়েছিল, সেখানে কোনো ধরনের গঠনমূলক ক্রটি অথবা ভ্রূনের কোনো ক্ষতি হয়নি।

স্তন্যদানকালে

ওবিটিকোলিক এসিড মাতৃদুগ্ধের সাথে নিঃসৃত হয় কিনা এবং এই স্তন্যদানকারী শিশুর উপর এর প্রভাব কি সেই ব্যাপারে কোনো তথ্য পাওয়া যায়নি।

শিশুদের ক্ষেত্রে

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

বয়স্কদের ক্ষেত্রে

৬৫ বছর অথবা ৬৫ বছর এর কম বয়সীদের ক্ষেত্রে নিরাপত্তা এবং কার্যকারিতায় কোন ধরনের পার্থক্য পরিলক্ষিত হয়নি।

যকৃতের রোগী

যাদের যকৃতের সিরোসিস, চাইন্ড পাহ্‌ স্কোর বি অথবা সি আছে সেইসব পিবিসি রোগীদের ক্ষেত্রে ওবিটিকোলিক এসিড দিয়ে চিকিৎসা দেওয়ার পর হেপাটিক ডিক্সেনসেশনের এবং ফেইলার এর মতো কিছু ঘটনা পোস্ট মার্কেটিং স্টাডিতে দেখা গেছে। পিবিসি এর ক্লিনিক্যাল ট্রায়াল এ ওবিটিকোলিক এসিডের ক্ষেত্রে যকৃতের পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া এর সাথে একটি ডোজ রেসপস রিলেশনশিপ রয়েছে।

অতিমাত্রা

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

সংরক্ষণ

৩০° সেন্টিগ্রেড এর কম তাপমাত্রায়, ঠাণ্ডা ও শুষ্ক স্থানে সংরক্ষণ করুন। আলো থেকে দূরে রাখুন। সকল ওষুধ শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

সরবরাহ

ওবিলিভা ট্যাবলেট: প্রতিটি শিশু-প্রতিরোধক সিলড প্লাস্টিক কন্টেইনারের ভেতরে আছে ১৪/৩০ টি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেট এবং একটি করে সিলিকা জেল।

ওবিলিভা ট্যাবলেট: প্রতিটি বক্সে আছে ২x১০ টি ট্যাবলেট অ্যালু-অ্যালু ব্লিস্টার প্যাকে।

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