DELIPS Tablets & Oral Suspension

REVA PHARMA

Composition:

Tablets: Each DELIPS (200-400) Tablet contains:
Carbamazepine (200-400) mg.
Oral Suspension: Each 5 ml DELIPS Oral Suspension contains:
Carbamazepine 100 mg.

Mechanism of Action:

Although numerous pharmacological effects of carbamazepine have been described in the published literature (e.g.; modulation of ion channels [sodium and calcium], receptor-mediated neurotransmission GABAergic & glutamatergic), the contribution of these effects to the efficacy of carbamazepine in acute manic or mixed episodes associated with bipolar disorder is unknown.

Pharmacokinetics:

Carbamazepine is absorbed almost completely, but relatively slowly from the tablets. With respect to the amount of active substance absorbed, there is no clinically relevant difference between the oral dosage forms. Peak plasma concentration is reached within 12 hours of a single oral dose administration. It is bound to plasma proteins to the extent of (70-80)%. Carbamazepine is metabolised in the liver, where the epoxide pathway of biotransformation is the most important, yielding the 10, 11-transdiol derivative and its glucuronide as the main metabolites.

The elimination half-life of unchanged carbamazepine averages approx 36 hours following a single oral dose, whereas after repeated administration it averages 16-24 hours. After administration of a single oral dose of 400 mg carbamazepine, 72% is excreted in the urine and 28% in the faeces.

Indications:

DELIPS is:

- Indicated for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder.
- Indicated for the treatment of the pain associated with trigeminal neuralgia.
- An anti-epileptic drug (AED) indicated for the treatment of partial seizures with complex symptomatology, generalized tonic-clonic seizures, and mixed seizures.

Contraindications:

- Patients with atrioventricular block, a history of bone marrow depression or of hepatic porphyria.
- Known hypersensitivity to carbamazepine or any other components of the prodact.
- Concomitant use with monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) or use within 14 days of discontinuing an MAOI.

Warnings & Precautions:

Caution should be exercised when using DELIPS because of the possibility of developing:

- Agranulocytosis, aplastic anaemia, decreased platelet or white blood cell counts.
- Some liver function tests may be found to be abnormal, particularly gamma glutamyl transferase.
- Suicidal ideation and behaviour.
- Hypersensitivity reactions and serious dermatological reactions, including toxic epidermal necrolysis (TEN: also known as Lyell's syndrome) and Stevens Johnson syndrome (SJS).
- Abrupt withdrawal of DELIPS may precipitate seizures; therefore, carbamazepine withdrawal (discontinuation) should be gradual.

Pregnancy & Lactation:

Pregnancy: Pregnancy category D. Carbamazepine should not be used during pregnancy unless it is judged that the potential benefit is greater than the potential risk to the fetus after careful consideration of appropriate alternative treatment options.

Lactation: Carbamazepine is excreted in breast milk, should be made whether to discontinue the drug or discontinue nursing, taking into account the importance of the drug to the mother.

Drug Interactions:

- Delips may decrease the effectiveness of hormonal contraceptives.
- CYP3A4 inhibitors (e.g., cimetidine, diltiazem, macrolides, erythromycin, clarithromycin) inhibit DELIPS metabolism and can thus increase plasma carbamazepine levels.
- CYP3A4 inducers (e.g., cisplatin, rifampin, phenobarbital, phenytoin and theophylline) can increase the rate of DELIPS metabolism and can thus decrease plasma carbamazepine levels.

The Concomitant use of carbamazepine with:

- Levetiracetam: Has been reported to increase carbamazepine-induced toxicity.
- Isoniazid: Has been reported to increase isoniazid-induced hepatotoxicity.
- Some diuretics (hydrochlorothiazide, furosemide): may lead to symptomatic hyponatraemia.
- Metoclopramide or major tranquillisers (e.g.; haloperidol, thioridazine): May result in an increase in neurological side-effects.
- Lithium: May cause enhanced neurotoxicity.

Side Effects:

Most common adverse reactions include: Dizziness, somnolence, nausea, vomiting, constipation, pruritus, dry mouth, asthenia, blurred vision, and speech disorder.

Driving & Using Machines:

Patients should not drive or operate machinery until it has been determined whether DELIPS may adversely affect their ability to drive or operate machinery.

Dosage & Administration:

DELIPS may be taken during, after or between meals, with a little liquid e.g. a glass of water.

Epilepsy: The dose of carbamazepine should be adjusted according to the individual requirements of each patient to achieve adequate seizure control.

- Adults: An initial dose of 100-200 mg taken once or twice daily is recommended. This may be followed by a gradual increase until the best response is obtained, often at a dose of 800-1200 mg per day. In some instances, 1600 mg or even 2000 mg daily may be necessary.
- Children and adolescents: It is advised that a gradually increasing dosage scheme is used and should be adjusted to suit the individual needs of each patient. Usual dosage 10-20 mg/kg body weight taken in several divided doses daily.

Age	Recommended dose	Age	Maximum recommended dose
5-10 years	400 - 600 mg daily (to be taken in several divided doses daily).	≤ 6 years	35 mg/kg/day
10-15 years	600 - 1000 mg daily (to be taken in several divided doses daily).	6-15 years	1000 mg/day
>15 years	800 - 1200 mg daily (same as adult dose).	>15 years	1200 mg/day

When DELIPS is added to an antiepileptic therapy, it should be done gradually while maintaining or, if necessary, adjusting the dose of other antiepileptic drugs.

Trigeminal neuralgia: Slowly raise the initial dosage of 200-400 mg daily until freedom from pain is achieved. In the majority of patients, a dosage of 200 mg 3 or 4 times a day is sufficient to maintain a pain free state. In some instances, doses of 1600 mg DELIPS daily may be needed. However, once the pain is in remission, the dosage should be gradually reduced to the lowest possible maintenance dose. Maximum recommended dose is 1200 mg/day. When pain relief has been obtained, attempts should be made to gradually discontinue therapy, until another attack occurs.

For the prophylaxis of manic depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy:

Initial dose of 400 mg daily, in divided doses, increasing gradually until symptoms are controlled or a total of 1600 mg given in several divided doses is reached. The usual dosage range is 400-600 mg daily, given in several divided doses.

Overdose:

Symptoms: The first signs and symptoms of carbamazepine overdose appear after 1 to 3 hours.

Neuromuscular disturbances are the most prominent. Cardiovascular disorders are generally milder, and severe cardiac complications occur only when very high doses (greater than 60 g) have been ingested.

Treatment: There is no specific antidote. The case should initially be managed based on the patient's clinical condition. Evacuation of the stomach, gastric lavage, and administration of activated charcoal can be performed. Supportive medical care should be performed in an intensive care unit with cardiac monitoring and careful correction of electrolyte imbalance.

Storage:

Store at a temperature below 25°C. Keep out of reach of children.

Packaging:

Tablets: Each Delips (200-400) carton box contains 20 or 30 tablets in two or three blister strips.

Oral Suspension: Each Delips Carton box contains amber glass bottle of 100 ml.

p01001 / R02

Reva Pharma for Pharmaceutical Industries - Idlib - Syria

ديليبس مضغوطات & معلق فموي

ريفا فارما

التّركيب:
المضغوطات: كل مضغوطة ديليبس (٢٠٠-٤٠٠) تحتوي على:
كاربامازيبين (٢٠٠-٤٠٠) ملغ.
المعلق الفموي: كل ٥ مل ديليبس معلق فموي تحتوي على:
كاربامازيبين ١٠٠ ملغ.

آليّة التّأثير:
على الرغم من وصف العديد من التأثيرات الدوائية للكاربامازيبين في الدراسات المنشورة (على سبيل المثال، تعديل عمل القنوات الأيونية [الصوديوم والكالسيوم]، والنقل العصبي المتوسط بمستقبلات غابا والغلوتامات)، فإن مساهمة هذه التأثيرات على فعالية الكاربامازيبين في الهوس الحاد أو النوبات المختلطة المرتبطة بالاضطراب ثنائي القطب غير معروف.

الحرائك الدّوائيّة:
يمتص الكاربامازيبين من المضغوطات بشكل شبه كامل، ولكن بشكل بطيء نسبياً. فيما يتعلق بكمية المادة الفعالة الممتصة، لا يوجد فرق ذو أهمية سريرية بين أشكال الجرعات الفموية. يصل إلى ذروة التركيز البلازمي خلال ١٢ ساعة من تناول جرعة فموية واحدة. يرتبط الكاربامازيبين ببروتينات البلازما بنسبة (٧٠-٨٠)٪. يتم استقلاب الكاربامازيبين في الكبد، حيث يعد مسار الإيبوكسيد للاستقلاب الحيوي هو الأهم، مما ينتج عنه مشتق ١٠ و١١-ترانسديول ومستقلبه الغلوكورونيدي كمستقلبات رئيسية. متوسط العمر النصفي لإطراح الكاربامازيبين غير المتغير تقريباً ٣٦ ساعة بعد تناول جرعة فموية واحدة، بينما بعد الإعطاء المتكرر يبلغ متوسطه ١٦-٢٤ ساعة. بعد تناول جرعة فموية واحدة ٤٠٠ ملغ من كاربامازيبين، يطرح ٧٢٪ في البول و٢٨٪ في البراز.

الاستطبابات:
إن ديليبس:
- يُستطب لعلاج الهوس الحاد أو النوبات المختلطة المصاحبة للاضطراب ثنائي القطب من النوع الأول.
- يوصف لعلاج الآلام المصاحبة لالتهاب العصب مثلث التوائم.
- دواء مضاد للصرع يُستخدم لعلاج النوبات الجزئية ذات الأعراض المعقدة، والنوبات التوترية الرمعية المعممة، والنوبات المختلطة.

مضادّات الاستطباب:
- لدى المرضى الذين يعانون من الحصار الأذيني البطيني، أو من تاريخ تثبيط نخاع العظم أو من البورفيريا الكبدية.
- فرط الحساسية المعروف للكاربامازيبين أو أي مكون آخر من مكونات المستحضر.
- الاستخدام المتزامن مع مثبطات مونو أمينو أوكسيداز أو استخدامه خلال ١٤ يوماً من التوقف عن تناول مثبطات مونو أمينو أوكسيداز.

التّحذيرات والاحتياطات:
يجب توخي الحذر عند استخدام ديليبس نظراً لإمكانية حدوث:
- ندرة المحببات وفقر الدم اللاتنسجي وانخفاض عدد الصفائح الدموية أو خلايا الدم البيضاء.
- قد تكون بعض اختبارات وظائف الكبد غير طبيعية، وخاصة غاما غلوتاميل ترانسفيراز.
- التفكير والسلوك الانتحاري.
- تفاعلات فرط الحساسية والتفاعلات الجلدية الخطيرة، بما في ذلك انحلال البشرة التنخري السمي (المعروف أيضاً باسم متلازمة ليل) ومتلازمة ستيفن جونسون.
- قد يؤدي السحب المفاجئ لـ ديليبس إلى حدوث نوبات، لذلك يجب أن يكون سحب (إيقاف) الكاربامازيبين تدريجياً.

الحمل والإرضاع:
الحمل: التصنيف الحملي D. لا ينبغي استخدام كاربامازيبين أثناء الحمل ما لم يتم الحكم بأن الفائدة المرجوة تفوق المخاطر المحتملة على الجنين بعد دراسة متأنية لخيارات العلاج المناسبة البديلة.
الإرضاع: يفرز الكاربامازيبين في حليب الثدي، يجب التوقف عن تناول الدواء أو إيقاف الرضاعة مع الأخذ بعين الاعتبار أهمية الدواء للأم.

التّداخلات الدّوائيّة:
- قد يقلل ديليبس من فعالية مانعات الحمل الهرمونية.
- مثبطات إنزيمات السيتوكروم CYP3A4 (مثل سيميتيدين، ديلتيازيم، ماكروليدات، أريثرومايسين، كلاريثرومايسين) تمنع استقلاب ديليبس وبالتالي يمكن أن تزيد من مستويات الكاربامازيبين في البلازما.
- منشطات أنزيمات السيتوكروم CYP3A4 (مثل سيسبلاتين، ريفامبين، فينوباربيتال، فينيتوئين، ثيوفيلين) يمكن أن تزيد من معدل استقلاب ديليبس وبالتالي يمكن أن تقلل من مستويات الكاربامازيبين في البلازما.

إن الاستخدام المتزامن للكاربامازيبين مع كل من:
- ليفيتيراسيتام: لوحظ أنه يؤدي لزيادة السمية التي يسببها الكاربامازيبين.
- إيزونيازيد: لوحظ أنه يزيد من السمية الكبدية التي يسببها إيزونيازيد.
- بعض مدرات البول (هيدروكلوروثيازيد، فوروسيميد): لوحظ أنه يسبب نقصاً عرضياً لصوديوم الدم.
- ميتوكلوبراميد أو المهدئات الرئيسية (مثل هالوبيريدول، ثيوريدازين): قد يؤدي إلى زيادة الآثار الجانبية العصبية.
- الليثيوم: قد يتسبب في زيادة السمية العصبية.

التّأثيرات الجانبيّة:
تشمل التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً: الدوخة، النعاس، الغثيان، القيء، الإمساك، الحكة، جفاف الفم، الوهن، عدم وضوح الرؤية، اضطراب الكلام.

القيادة واستخدام الآلات:
يجب على المرضى عدم القيادة أو تشغيل الآلات حتى يتم تحديد ما إذا كان ديليبس يؤثر سلباً على قدرتهم على القيادة أو تشغيل الآلات.

الجرعة والاستعمال:
يمكن تناول ديليبس أثناء أو بعد أو بين الوجبات، مع القليل من السوائل على سبيل المثال كأساً من الماء.
الصرع: يجب تعديل جرعة الكاربامازيبين وفقاً للمتطلبات الفردية لكل مريض لتحقيق السيطرة الكافية على النوبات.
- البالغون: يوصى بإعطاء جرعة بدئية ١٠٠-٢٠٠ ملغ تؤخذ مرة أو مرتين يومياً. قد يتبع ذلك زيادة تدريجية حتى الحصول على أفضل استجابة، غالباً عند جرعة ٨٠٠ -١٢٠٠ ملغ يومياً. في بعض الحالات، قد يكون من الضروري استخدام ١٦٠٠ أو ٢٠٠٠ ملغ يومياً.
- الأطفال واليافعون: يُنصح باستخدام نظام جرعات متزايدة تدريجياً، كما يجب تعديله لمناسب الاحتياجات الفردية لكل مريض. الجرعة المعتادة ١٠-٢٠ ملغ/كغ من وزن الجسم مقسمة على عدة جرعات يومياً.

العمر	الجرعة الموصى بها	العمر	الجرعة القصوى الموصى بها
٥ - ١٠ سنوات	٤٠٠ -٦٠٠ ملغ يومياً (تقسم على عدة جرعات يومياً).	≤ ٦ سنوات	٣٥ ملغ/ كغ/يوم
١٠-١٥ سنة	٦٠٠-١٠٠٠ ملغ يومياً (تقسم على عدة جرعات يومياً).	٦-١٥ سنة	١٠٠٠ ملغ/يوم
> ١٥ سنة	٨٠٠ -١٢٠٠ ملغ يومياً (نفس جرعة البالغين).	> ١٥ سنة	١٢٠٠ ملغ/يوم.

عند إضافة ديليبس إلى المعالجة المضادة للصرع، يجب أن يتم ذلك تدريجياً مع الحفاظ على جرعة الأدوية الأخرى المضادة الصرع أو تعديلها، إذا لزم الأمر.
التهاب العصب مثلث التوائم: يجب أن يتم رفع الجرعة البدئية ببطء من ٢٠٠-٤٠٠ ملغ يومياً حتى يتم التخلص من الألم. لدى غالبية المرضى، فإن جرعة ٢٠٠ ملغ ٣ أو ٤ مرات في اليوم تكون كافية للحفاظ على حالة خالية من الألم. في بعض الحالات، قد تكون هناك حاجة لجرعة ١٦٠٠ ملغ يومياً من ديليبس. ومع ذلك، بمجرد أن يخف الألم، يجب تقليل الجرعة تدريجياً إلى أدنى جرعة صيانة ممكنة. الجرعة القصوى الموصى بها هي ١٢٠٠ ملغ/يوم. عندما يتم الحصول على التأثير المسكن للألم، يجب إجراء محاولات لوقف المعالجة بشكل تدريجي، حتى حدوث نوبة أخرى.
الوقاية من الذهان الاكتئابي الهوسي عند المرضى غير المستجيبين للعلاج بالليثيوم:
الجرعة البدئية ٤٠٠ ملغ يومياً مقسمة على عدة جرعات وتزداد تدريجياً حتى يتم السيطرة على الأعراض أو الوصول إلى إجمالي ١٦٠٠ ملغ مقسمة على عدة جرعات. الجرعة الاعتيادية ٤٠٠-٦٠٠ ملغ يومياً مقسمة على عدة جرعات.

فرط الجرعة:
الأعراض: تظهر العلامات والأعراض الأولى للجرعة الزائدة من الكاربامازيبين بعد ساعة إلى ثلاث ساعات.
الاضطرابات العصبية العضلية هي الأبرز. تعد اضطرابات القلب والأوعية الدموية أكثر اعتدالاً بشكل عام، ولا تحدث مضاعفات قلبية خطيرة إلا عند تناول جرعات عالية جداً (أكبر من ٦٠ غ).
العلاج: لا يوجد ترياق محدد. يجب أن يتم تدبير الحالة في البداية بناءً على الحالة السريرية للمريض. يمكن إجراء إفراغ وغسيل المعدة، وإعطاء الفحم الفعال. يجب إجراء الرعاية الطبية الداعمة في وحدة العناية المركزة مع مراقبة القلب والتصحيح الدقيق لاختلال توازن الشوارد.

الحفظ:
يحفظ في درجة حرارة أقل من ٢٥ °م. يحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.

التّعبئة:
المضغوطات: كل عبوة كرتونية ديليبس (٢٠٠-٤٠٠) تحتوي على ٢٠ أو ٣٠ مضغوطة ضمن شريطين أو ثلاث شرائط بليستر.
المعلق الفموي: كل عبوة كرتونية ديليبس تحتوي على عبوة زجاجية عاتمة سعة ١٠٠ مل.

الدواء مستصدر يؤثر على صحتك واستعماله خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر
اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلي
الذي صرفها لك - فالطبيب والصيدلي هما الخبيران في الدواء ووصفه وضرره.
لاتكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.
لاتتركه الأدوية بمتناول أيدي الأطفال.
مجلس وزراء الصحة العرب واتحاد الصيادلة العرب.

p01001 / R02

ريفا فارما للصناعات الدوائية ـ إدلب ـ سوريا