– **HAMAPHARMA**/LEAF/TRIODEF (Film-Coated Tablets) (**Size:** 270 x 240 mm)
– Created 23.11.2019/T8.1.2020

TRIODEF (Film-Coated Tablets)

Perindopril Arginine/Indapamide/Amlodipine
(2.5/0.625/5 mg, 5/1.25/5 mg, 5/1.25/10 mg, 10/2.5/5 mg, 10/2.5/10 mg)

Warning:
The use of ACE inhibitors is not recommended during the first trimester of pregnancy.
The use of ACE inhibitors is contra-indicated during the second and third trimesters of pregnancy.

COMPOSITION AND EXCIPIENTS: Each film-coated tablet of **Triodef** contains:
Perindopril arginine 2.5 mg, Indapamide 0.625 mg and Amlodipine (Besylate) 5 mg.
Perindopril arginine 5 mg, Indapamide 1.25 mg and Amlodipine (Besylate) 5 mg.
Perindopril arginine 5 mg, Indapamide 1.25 mg and Amlodipine (Besylate) 10 mg.
Perindopril arginine 10 mg, Indapamide 2.5 mg and Amlodipine (Besylate) 5 mg.
or Perindopril arginine 10 mg, Indapamide 2.5 mg and Amlodipine (Besylate) 10 mg.
Excipients: Calcium carbonate starch compound (Calcium carbonate 90% + Pregelatinized maize starch 10%); Cellulose microcrystalline; Croscarmellose sodium; Magnesium stearate; Colloidal anhydrous silica; Pregelatinized starch, Glycerol, Hypromelose, Macrogol, Titanium dioxide.

MECHANISM OF ACTION:
• ***Perindopril:*** Perindopril is an inhibitor of the angiotensin converting enzyme (ACE inhibitor). a vasoconstricting substance; in addition, the enzyme stimulates the secretion of aldosterone by the adrenal cortex and stimulates the degradation of bradykinin, a vasodilatory substance, into inactive heptapeptides.
• ***Indapamide:*** Indapamide is a sulphonamide derivative with an indole ring, pharmacologically related to the thiazide group of diuretics.
• ***Amlodipine:*** Amlodipine is a calcium ion influx inhibitor of the dihydropyridine group (slow channel blocker or calcium ion antagonist) and inhibits the transmembrane influx of calcium ions into cardiac and vascular smooth muscle.

PHARMACOKINETIC:
- ***Perindopril:***
- Absorption and bioavailability: After oral administration, the absorption of perindopril is rapid and the peak concentration is achieved within 1 hour (perindopril is a prodrug and perindoprilat the active metabolite). The plasma half-life of perindopril is equal to 1 hour. As ingestion of food decreases conversion to perindoprilat, hence bioavailability, perindopril arginine should be administered orally in a single daily dose in the morning before a meal.
- Distribution: The volume of distribution is approximately 0.2 L/kg for unbound perindoprilat. Protein binding of perindoprilat to plasma proteins is 20% .
- Biotransformation: Perindopril is a prodrug. Twenty seven percent of the administered perindopril dose reaches the bloodstream as the active metabolite perindoprilat. In addition to active perindoprilat, perindopril yields five metabolites, all inactive. The peak plasma concentration of perindoprilat is achieved within 3 to 4 hours.
- Elimination: Perindoprilat is eliminated in the urine and the terminal half-life of the unbound fraction is approximately 17 hours, resulting in steady-state within 4 days.
• ***Indapamide:***
- Absorption: Indapamide is rapidly and completely absorbed from the digestive tract. The peak plasma level is reached in humans approximately one hour after oral administration of the product.
- Distribution: Plasma protein binding is 79 %.
- Metabolism and Elimination: The elimination half-life is between 14 and 24 hours (average 18 hours). Repeated administration does not produce accumulation. Elimination is mainly in the urine (70 % of the dose) and faeces (22 %) in the form of inactive metabolites.
• ***Amlodipine:***
- Absorption and Bioavailability: After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6-12 hours post dose. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 80%. The bioavailability of amlodipine is not affected by food intake.
- Distribution: The volume of distribution is approximately 21 L/kg. In vitro studies have shown that approximately 97.5% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins.
- Metabolism: Amlodipine is extensively metabolised by the liver to inactive metabolites with 10% of the parent compound and 60% of metabolites excreted in the urine.
- Elimination: The terminal plasma elimination half-life is about 35-50 hours and is consistent with once daily dosing.

INDICATIONS:
Triodef is Indicated as substitution therapy for treatment of essential hypertension, in patients already controlled with perindopril/indapamide fixed dose combination and amlodipine, taken at the same dose level.

CONTRAINDICATIONS:
- Dialysis patients.
- Patients with untreated decompensated heart failure.
- Severe renal impairment (creatinine clearance below 30 mL/min).
- Moderate renal impairment (creatinine clearance below 60 mL/min) for **Triodef** doses containing 10mg/2.5mg of perindopril/indapamide combination (i.e., **Triodef 10/2.5/5** and **Triodef 10/2.5/10**).
- Hypersensitivity to the active substances, to other sulphonamides, to dihydropyridine derivatives, any other ACE inhibitor or to any of the excipients.
- History of angioedema (Quincke's oedema) associated with previous ACE inhibitor therapy.
- Hereditary/idiopathic angioedema.
- Second and third trimesters of pregnancy.
- Lactation.
- Hepatic encephalopathy.
- Severe hepatic impairment.
- Hypokalaemia.
- Severe hypotension.
- Shock, including cardiogenic shock.
- Obstruction of the outflow-tract of the left ventricle (e.g. high grade aortic stenosis).
- Haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.
- Concomitant use of **Triodef** with Aliskiren-containing products in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR < 60mL/min/1.73m2).

WARNINGS AND PRECAUTIONS:
Lithium: The combination of lithium and the combination of perindopril/indapamide is usually not recommended.
Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): There is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalemia and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is therefore not recommended.
If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure. ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.
Potassium-sparing drugs, potassium supplements or potassium-containing salt substitutes: The combination of perindopril and potassium-sparing drugs, potassium supplements or potassium-containing salt substitutes is usually not recommended.
Neutropenia/agranulocytosis/thrombocytopenia/anaemia: Neutropenia/agranulocytosis, thrombocytopenia and anaemia have been reported in patients receiving ACE inhibitors. In patients with normal renal function and no other complicating factors, neutropenia occurs rarely. Perindopril should be used with extreme caution in patients with collagen vascular disease, immunosuppressant therapy, treatment with allopurinol or procainamide, or a combination of these complicating factors, especially if there is pre-existing impaired renal function. If perindopril is used in such patients, periodical monitoring of white blood cell counts is advised and patients should be instructed to report any sign of infection (e.g. sore throat, fever).
Hypersensitivity/angioedema: Angioedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis and/or larynx has been reported rarely in patients treated with angiotensin converting enzyme inhibitors, including perindopril. This may occur at any time during treatment. In such
cases perindopril should be discontinued promptly and appropriate monitoring should be instituted to ensure complete resolution of symptoms prior to dismissing the patient.
Angioedema associated with laryngeal oedema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx, likely to cause airway obstruction, appropriate therapy, which may include subcutaneous epinephrine solution 1:1000 Black patients receiving ACE inhibitors have been reported to have a higher incidence of angioedema compared to non-blacks.
Intestinal angioedema has been reported rarely in patients treated with ACE inhibitors. These patients presented with abdominal pain (with or without nausea or vomiting); in some cases there was no prior facial angioedema and C-1 esterase levels were normal.
Concomitant use of mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Patients taking concomitant mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) therapy may be at increased risk for angioedema (e.g. swelling of the airways or tongue, with or without respiratory impairment).
Anaphylactoid reactions during desensitization: There have been isolated reports of patients experiencing sustained, life-threatening anaphylactoid reactions while receiving ACE inhibitors during desensitisation treatment with hymenoptera (bees, wasps) venom.
Anaphylactoid reactions during LDL apheresis: Rarely, patients receiving ACE inhibitors during low density lipoprotein (LDL)-apheresis with dextran sulphate have experienced life-threatening anaphylactoid reactions. These reactions were avoided by temporarily withholding ACE inhibitor therapy prior to each apheresis.
Haemodialysis patients: Anaphylactoid reactions have been reported in patients dialyzed with high-flux membranes (e.g., AN 69®) and treated concomitantly with an ACE inhibitor. In these patients consideration should be given to using a different type of dialysis membrane or a different class of antihypertensive agent.
Pregnancy: ACE inhibitors should not be initiated during pregnancy. Unless continued ACE inhibitor therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ACE inhibitors should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.
Hepatic encephalopathy: When liver function is impaired, thiazide diuretics and thiazide-related diuretics may cause hepatic encephalopathy. Administration of the diuretic should be stopped immediately if this occurs.
Photosensitivity: Cases of photosensitivity reactions have been reported with thiazides and related thiazides diuretics.
Renal function: In cases of severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min), treatment is contraindicated. For patients with a moderate renal impairment (creatinine clearance < 60 mL/min), treatment is contraindicated with **Triodef** doses containing 10mg/2.5mg of perindopril /indapamide combination (i.e., **Triodef 10/2.5 /5** and **Triodef 10/2.5/10**).
In certain hypertensive patients without pre-existing apparent renal lesions and for whom renal blood tests show functional renal insufficiency, treatment should be stopped and possibly restarted either at a low dose or with one constituent only.
Triodef is usually not recommended in case of bilateral renal artery stenosis or a single functioning kidney.
In the elderly the value of plasma creatinine levels should be adjusted in relation to age, weight and gender.
Hypovolaemia, secondary to the loss of water and sodium caused by the diuretic at the start of treatment, causes a reduction in glomerular filtration. It may result in an increase in blood urea and creatinine levels.
Amlodipine may be used at normal doses in patients with renal failure. Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with degree of renal impairment. Hypotension and water and sodium depletion: There is a risk of sudden hypotension in the presence of pre-existing sodium depletion (in particular in individuals with renal artery stenosis). Marked hypotension may require the implementation of an intravenous infusion of isotonic saline. Transient hypotension is not a contraindication to continuation of treatment.
Reduction in sodium levels can be initially asymptomatic and regular testing is therefore essential. Testing should be more frequent in elderly and cirrhotic patients. Any diuretic treatment may cause hyponatremia, sometimes with very serious consequences.
Hyponatremia with hypovolaemia may be responsible of dehydration and orthostatic hypotension. Concomitant loss of chloride ions may lead to secondary compensatory metabolic alkalosis: the incidence and degree of this effect are slight.
Potassium levels: The combination of indapamide with perindopril and amlodipine does not prevent the onset of hypokalaemia particularly in diabetic patients or in patients with renal failure. As with any antihypertensive agent in combination with a diuretic, regular monitoring of plasma potassium levels should be carried out. Elevations in serum potassium have been observed in some patients treated with ACE inhibitors, including perindopril. Potassium depletion with hypokalaemia is a major risk with thiazide diuretics and thiazide-related diuretics. The risk of onset of lowered potassium levels (< 3.4 mmol/l) should be prevented in some high risk populations such as elderly and/or malnourished subjects, whether or not they are taking multiple medications, cirrhotic patients with oedema and ascites, coronary patients and patients with heart failure. hypokalaemia increases the cardiac toxicity of cardiac glycosides and the risk of rhythm disorders. If low potassium levels are detected, correction is required.
Calcium levels: Thiazide diuretics and thiazide-related diuretics may reduce urinary excretion of calcium and cause a mild and transient increase in plasma calcium levels
Renovascular hypertension: The treatment for renovascular hypertension is revascularisation. Nonetheless, angiotensin converting enzyme inhibitors can be beneficial in patients presenting with renovascular hypertension who are awaiting corrective surgery or when such a surgery is not possible. If **Triodef** is prescribed to patients with known or suspected renal artery stenosis, treatment should be started in a hospital setting at a low dose and renal function and potassium levels should be monitored, since some patients have developed a functional renal insufficiency which was reversed when treatment was stopped.
Cough: A dry cough has been reported with the use of angiotensin converting enzyme inhibitors. It is characterised by its persistence and by its disappearance when treatment is withdrawn.
Atherosclerosis: The risk of hypotension exists in all patients but particular care should be taken in patients with ischaemic heart disease or cerebral circulatory insufficiency, with treatment being started at a low dose.
Hypertensive crisis: The safety and efficacy of amlodipine in hypertensive crisis has not been established.
Cardiac failure/severe cardiac insufficiency: Patients with heart failure should be treated with caution.
Aortic or mitral valve stenosis / hypertrophic cardiomyopathy: ACE inhibitors should be used with caution in patient with an obstruction in the outflow tract of the left ventricle.
Diabetic patients: In patients with insulin dependent diabetes mellitus (spontaneous tendency to increased levels of potassium), treatment should be started under medical supervision with a reduced initial dose. Monitoring of blood glucose is important in diabetic patients, particularly when potassium levels are low.
Ethnic differences: As with other angiotensin converting enzyme inhibitors, perindopril is apparently less effective in lowering blood pressure in black people than in non-blacks, possibly because of a higher prevalence of low-renin states in the black hypertensive population.
Surgery / anaesthesia: Angiotensin converting enzyme inhibitors can cause hypotension in cases of anaesthesia, especially when the anaesthetic administered is an agent with hypotensive potential.
Hepatic impairment: Rarely, ACE inhibitors have been associated with a syndrome that starts with cholestatic jaundice and progresses to fulminant hepatic necrosis and (sometimes) death.
Uric acid: Tendency to gout attacks may be increased in hyperuricaemic patients.
Elderly: Renal function and potassium levels should be tested before the start of treatment. The initial dose is subsequently adjusted according to blood pressure response, especially in cases of water and electrolyte depletion, in order to avoid sudden onset of hypotension.

DRUGS INTERACTIONS:
Concomitant use contraindicated:
• *Aliskiren:* In diabetic or impaired renal patients, risk of hyperkalaemia, worsening of renal function and cardiovascular morbidity and mortality increase.
Concomitant use not recommended:
- perindopril /indapamide:
• *Lithium:* Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors.
- Perindopril:
• *Aliskiren:* In patients other than diabetic or impaired renal patients, risk of hyperkalaemia, worsening of renal function and cardiovascular morbidity and mortality increase.
• *Concomitant therapy with ACE inhibitor and angiotensin-receptor blocker:* Associated with a higher frequency of hypotension, syncope, hyperkalaemia, and worsening renal function.
• *Estramustine:* Risk of increased adverse effects such as angioneurotic oedema (angioedema).
• *Potassium-sparing drugs (e.g: triamterene, amiloride,…),potassium (salts):* Hyperkalaemia (potentially lethal), especially in conjunction with renal impairment (additive hyperkalaemic effects).
• *Racecadotril:* ACE inhibitors (e.g. perindopril) are known to cause angioedema. This risk may be elevated when used concomitantly with racecadotril (a drug used against acute diarrhea).
• *mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus):* Patients taking concomitant mTOR inhibitors therapy may be at increased risk for angioedema.
- Amlodipine:
• *Dantrolene (infusion):* risk of hyperkalemia.
• *Grapefruit or grapefruit juice:* The bioavailability may be increased in some patients resulting in increased blood pressure lowering effects.
Concomitant use which requires special care:
- perindopril /indapamide:
• *Non-steroidal anti-inflammatory medicinal products* (included acetylsalicylic acid at high doses), Antidiabetic agents (insulin, oral hypoglycaemic agents), Non-potassium sparing diuretics, Potassium-sparing diuretics (eplerenone, spironolactone).
- indapamide:
• *Torsades de pointes inducing drugs:* class IA antiarrhythmic agents (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); class III antiarrhythmic agents (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); some neuroleptics (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophenones (droperidol, haloperidol), other neuroleptics (pimozide);other substances such as bepridil, cisapride, diphemanil, IV erythromycin ,halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, IV vincamine, methadone, astemizole, terfenadine.), Amphotericin B (IV route),glucocorticoids and mineralocorticoids (systemic route), tetracosactide ,stimulant laxatives, Cardiac glycosides, Allopurinol.
- Amlodipine: CYP3A4 inducers, CYP3A4 inhibitors.
Concomitant use to be taken into consideration:
- Perindopril /indapamide /amlodipine: Antidepressants (tricyclics), Neuroleptics, other Antihypertensive agents, Corticosteroids, Tetracosactide, Antihypertensive agents and vasodilators, Allopurinol, cytostatic Or immunosuppressive agents, systemic corticosteroids or procainamide, Anaesthetic drugs, Diuretics (thiazide or loop diuretics), Gliptins (linagliptine, saxagliptine ,sitagliptine ,vildagliptine) , Sympathomimetics, Gold.
- Indapamide: Metformin, Iodinated contrast media, Calcium (salts), Ciclosporine.
- Amlodipine: Atorvastatin, digoxin , warfarin, Tacrolimus, Ciclosporine, Simvastatin.

Pregnancy: The use of ACE inhibitors is not recommended during the first trimester of pregnancy. The use of ACE inhibitors is contra-indicated during the second and third trimesters of pregnancy.
Breastfeeding: Triodef is contraindicated during lactation.

UNDESIRABLE EFFECTS:
Uncommon: Eosinophilia, Hypersensitivity, Rhinitis, Hypoglycaemia, Hyperkalaemia reversible on discontinuation, Hyponatraemia, Mood altered (including anxiety), Depression, Sleep disorder, Dizziness, Syncope, Vasculitis, Bronchospasm, Dry mouth, Urticaria, Angioedema, Alopecia, Purpura, Skin discolouration, Hyperhidrosis, Exanthema, Photosensitivity reaction.
Common: Abdominal pain, Constipation, Diarrhoea, Dyspepsia, Nausea, Vomiting, Change of bowel habit, Pruritus, Rash, Rash maculo-papular, Muscle spasms, Ankle swelling, Asthenia, Fatigue, Oedema, Fall.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:
One film-coated tablet of **Triodef** per day as a single dose, preferably to be taken in the morning and before a meal. The fixed dose combination is not suitable for initial therapy.
Renal impairment: In severe renal impairment (creatinine clearance below 30 mL/min), treatment is contraindicated.
In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-60 mL/min), **Triodef 10/2.5 /5** and **Triodef 10/2.5/10** is contraindicated. It is recommended to start treatment with the adequate dosage of the free combination. Usual medical follow-up will include frequent monitoring of creatinine and potassium.
Concomitant use of perindopril with aliskiren is contraindicated in patients with renal impairment (GFR < 60 ml/min/1.73 m2).
Hepatic impairment: In severe hepatic impairment, **Triodef** is contraindicated.
In patients with mild to moderate hepatic impairment, **Triodef** should be administrated with caution, as dosage recommendations for amlodipine in these patients have not been established.
Elderly: Elimination of perindoprilat is decreased in the elderly. Elderly can be treated with **Triodef** according to renal function.
Paediatric population: The safety and efficacy of **Triodef** in children and adolescents have not been established.
Overdose: There is no information on overdosage with **Triodef** in humans.
- For perindopril/indapamide combination:
Symptoms: The most likely adverse reaction in cases of overdose is hypotension, sometimes associated with nausea, vomiting, cramps, dizziness, sleepiness, mental confusion, oliguria which may progress to anuria (due to hypovolaemia). Salt and water disturbances (low sodium levels, low potassium levels) may occur.
Management: The first measures to be taken consist of rapidly eliminating the product(s) ingested by gastric lavage and/or administration of activated charcoal, then restoring fluid and electrolyte balance in a specialised centre until they return to normal.
If marked hypotension occurs, this can be treated by placing the patient in a supine position with the head lowered. If necessary an intravenous infusion of isotonic saline may be given, or any other method of volaemic expansion may be used. Perindoprilat, the active form of perindopril, can be dialyzed.
- For amlodipine: Experience with intentional overdose in humans is limited.
Symptoms: Available data suggest that gross overdosage could result in excessive peripheral vasodilatation and possibly reflex tachycardia. Marked and probably prolonged systemic hypotension up to and including shock with fatal outcome have been reported.
Management: Clinically significant hypotension due to amlodipine overdosage calls for active cardiovascular support including frequent monitoring of cardiac and respiratory function, elevation of extremities and attention to circulating fluid volume and urine output.
A vasoconstrictor may be helpful in restoring vascular tone and blood pressure, provided that there is no contraindication to its use. Intravenous calcium gluconate may be beneficial in reversing the effects of calcium channel blockade.
Gastric lavage may be worthwhile in some cases. In healthy volunteers the use of charcoal up to 2 hours after administration of amlodipine 10 mg has been shown to reduce the absorption rate of amlodipine. Since amlodipine is highly protein-bound, dialysis is not likely to be of benefit.
Packaging: 2 blisters, each contains 10 film-coated tablets/carton box.
Storage Conditions: Store at room temperature, below 25°C.

TPP1900000 **THIS IS A MEDICAMENT**
– A medicament is a product but unlike any other products.
– A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
– Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
– Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
– Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARMA

– **HAMAPHARMA**/LEAF/TRIODEF (Film-Coated Tablets) (**Size:** 270 x 240 mm)
– Created 23.11.2019/T8.1.2020

تريوديف (مضغوطات ملبسة بالفيلم)

بريندوبريل أرجينين/ انداباميد / أملوديبين

(٠,٦٢٥/ ٢,٥ /٥ ملغ ، ١,٢٥/ ٥ /١٠ ملغ ، ٢,٥/ ٥ /١٠ ملغ ، ٢,٥/ ١٠ /١٠ ملغ)

تحذير:
لا ينصح باستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين خلال الثلث الأول من الحمل.
استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين مضاد استطباب خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل.

التركيب و السواغات: تحوي المضغوطة الملبسة بالفيلم الواحدة من **تريوديف** على
بريندوبريل أرجينين ٢,٥ ملغ، و انداباميد ٠,٦٢٥ ملغ، و أملوديبين (بشكل بيسيلات) ٥ ملغ؛
أو بريندوبريل أرجينين ٥ ملغ، و انداباميد ١,٢٥ ملغ، و أملوديبين (بشكل بيسيلات) ٥ ملغ،
أو بريندوبريل أرجينين ٥ ملغ، و انداباميد ١,٢٥ ملغ، و أملوديبين (بشكل بيسيلات) ١٠ ملغ؛
أو بريندوبريل أرجينين ١٠ ملغ، و انداباميد ٢,٥ ملغ، و أملوديبين (بشكل بيسيلات) ٥ ملغ،
أو بريندوبريل أرجينين ١٠ ملغ، و انداباميد ٢,٥ ملغ، و أملوديبين (بشكل بيسيلات) ١٠ ملغ.
السواغات: نشاء كربونات الكالسيوم (٩٠٪ كربونات الكالسيوم + ١٠٪ نشاء الذرة مسبق التهلم)، ميكروكريستالين سللوز، كروس كارميلوز صوديوم، شمعات المغنيزيوم، سيليكا غرويدية لا مائية، نشاء مسبق التهلم، غليسيرين، هيبروميلوز، ماكروغول، ثاني أوكسيد التيتانيوم.

آلية العمل:
• ***بريندوبريل:*** هو مثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين مادة مضيفة للأوعية؛ بالإضافة إلى ذلك، يحفز الإنزيم إفراز الألدوستيرون عن طريق قشر الكظر، ويحفز تفكك البراديكينين، وهي مادة موسعة للأوعية، إلى بيتيدات سباعية غير نشطة.
• ***انداباميد:*** هو مشتق من السلفونامايد مع حلقة إندول، يرتبط بشكل دوائي بمجموعة الثيازيد من مدرات البول.
• ***أملوديبين:*** هو مثبط لتدفق أيونات الكالسيوم من مجموعة الديهيدروبيريدين (حاصر بطيء للقناة أو مضاد لأيونات الكالسيوم) ويثبط التدفق عبر الغشاء لأيونات الكالسيوم في العضلات الملساء للقلب والأوعية الدموية.

الحركية الدوائية:
• ***بريندوبريل:***
<u>الامتصاص والتوافر الحيوي:</u> بعد تناوله عن طريق الفم، يكون امتصاص بريندوبريل سريعاً حيث يتم تحقيق تركيز الذروة في غضون ساعة واحدة (بريندوبريل هو طليعة دواء و البريندوبريلات هو المستقلب الفعال) عمر النصف للبريندوبريل في البلازما يساوي ١ ساعة. بما أن تناول الطعام يقلل من التحول إلى بريندوبريلات، وبالتالي التوافر الحيوي، ينبغي إعطاء بريندوبريل أرجينين فموياً بجرعة يومية واحدة في الصباح قبل وجبة الطعام.
<u>التوزع:</u> يبلغ حجم التوزع حوالي ٠,٢ لتر/كغ من أجل بريندوبريلات الغير مرتبط. إن نسبة ارتباط البريندوبريلات ببروتينات البلازما هي ٢٠٪.
<u>الاستقلاب:</u> بريندوبريل هو طليعة دواء. سبعة وعشرون في المئة من جرعة البريندوبريل تصل إلى مجرى الدم على شكل المستقلب الفعال البريندوبريلات. بالإضافة إلى البريندوبريلات الفعال، ينتج خمسة مستقلبات، كلها غير فعالة. يتم تحقيق تركيز الذروة البلازمية من بريندوبريلات في غضون ٣ إلى ٤ ساعات.
<u>الاطراح:</u> يتم اطراح البريندوبريلات في البول ويكون عمر النصف النهائي للجزء غير المرتبط حوالي ١٧ ساعة، مما يؤدي إلى حالة ثابتة خلال ٤ أيام.
• ***انداباميد:***
<u>الامتصاص:</u> يتم امتصاص انداباميد بسرعة وبشكل كامل من الجهاز الهضمي. يتم الوصول إلى مستوى الذروة البلازمية عند البشر بعد ما يقارب ساعة واحدة من تناوله عن طريق الفم.
<u>التوزع:</u> نسبة الارتباط ببروتينات البلازما هو ٧٩ ٪.
<u>الاستقلاب والاطراح:</u> عمر النصف للاطراح هو ما بين ١٤ و٢٤ ساعة (متوسطه ١٨ ساعة). لا ينتُج عن الاستخدام المتكرر تراكم. يتم الاطراح بشكل أساسي في البول (٧٠ ٪ من الجرعة) والبراز (٢٢ ٪) على شكل مستقلبات فعالة.
• ***أملوديبين:***
<u>الامتصاص والتوافر الحيوي:</u> بعد تناول جرعات علاجية عن طريق الفم، يمتص أملوديبين جيداً مع مستويات أعظمية في الدم بين ٦-١٢ ساعة بعد الجرعة. ويقدر التوافر الحيوي المطلق ما بين ٦٤ و٨٠ ٪. لا يتأثر التوافر الحيوي للأملوديبين بتناول الطعام.
<u>التوزع:</u> يبلغ حجم التوزع ٢١ لتر/ كغ تقريباً. وقد أظهرت الدراسات أن ما يقارب ٩٧,٥ ٪ من الأملوديبين الجائل يرتبط ببروتينات البلازما.
<u>الاستقلاب:</u> يتم استقلاب أملوديبين على نطاق واسع في الكبد إلى مستقلبات غير فعالة بنسبة ١٠ ٪ من المركب الأم و٦٠ ٪ من المستقلبات التي تفرز في البول.
<u>الاطراح:</u> عمر نصف الاطراح النهائي في البلازما حوالي ٣٥-٥٠ ساعة ويتبقى مع جرعة يومية وحيدة .

الاستطبابات:
يستطب **تريوديف** لعلاج ارتفاع ضغط الدم الأساسي كعلاج بديل لدى المرضى الذين تم ضبط المرض لديهم بالفعل بواسطة مشاركة ثابتة الجرعة من بريندوبريل /انداباميد بالإضافة إلى الأملوديبين حيث يتم أخذ مستوى الجرعة نفسه.

مضادات الاستطباب:
– مرضى غسيل الكلى.
– المرضى الذين يعانون من فشل القلب غير المعاوض غير المعالج.
– الاعتلال الكلوي الشديد (تصفية الكرياتينين أقل من ٣٠ مل / د).
– الاعتلال الكلوي المعتدل (تصفية الكرياتينين أقل من ٦٠ مل / د) لجرعات من **تريوديف** التي تحتوي على ١٠ ملغ/٢,٥ ملغ من بريندوبريل /اندابامايد (أي **تريوديف ٢,٥/١٠ /٥** و **تريوديف ٢,٥/١٠/١٠**).
– فرط الحساسية للمواد الفعالة، للسلفوناميدات الأخرى، لمشتقات داي هيدروبيريدين، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الأخرى أو لأي من السواغات.
– تاريخ لوذمة وعائية مرتبطة بالعلاج السابق بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.
– الوذمة الوعائية الوراثية / مجهولة السبب.
– الثلث الثاني والثالث من الحمل.
– الرضاعة.
– الاعتلال الدماغي الكبدي.
– الاعتلال الكبدي الشديد.
– نقص بوتاسيوم الدم.
– هبوط ضغط الدم الشديد.
– الصدمة، بما في ذلك الصدمة القلبية.
– انسداد مخرج البطين الأيسر (على سبيل المثال، تضيق الأبهر عالي الدرجة).
– فشل القلب ذو ديناميكا دموية غير مستقرة بعد احتشاء عضلة القلب الحاد.
– الاستخدام المتزامن لـ **تريوديف** مع الأدوية الحاوية على البسكربين عند مرضى داء السكري أو الاعتلال الكلوي (معدل التصفية الكبيبية <٦٠ مل /د/١,٧٣م٢) .

المحاذير و الاحتياطات:
<u>الليثيوم:</u> عادة لا ينصح بالمشاركة بين الليثيوم والمشاركة الدوائية بريندوبريل / اندابامايد.
<u>الحصار المزدوج لنظام الرينين–أنجيوتنسين–الدوستيرون (RAAS):</u> هناك أدلة على أن الاستخدام المتزامن لمثبطات ACE، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II أو البسكربين يزيد من خطر هبوط ضغط الدم، فرط بوتاسيوم الدم، وانخفاض وظائف الكلى (بما في ذلك الفشل الكلوي الحاد). ولذلك لا ينصح بالحصار المزدوج لنظام رينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون من خلال الاستخدام المشترك لمثبطات ACE، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II أو البسكربين.
إذا كان العلاج بالحصار المزدوج يعتبر ضرورياً بشكل مطلق، فيجب أن يحدث ذلك فقط تحت إشراف متخصص ويخضع المريض لمراقبة وثيقة متكررة لوظيفة الكلى، الشوارد وضغط الدم.
لا ينبغي أن تستخدم مثبطات ACE و حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II بشكل متزامن في المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية السكري.
<u>الأدوية الحافظة للبوتاسيوم أو مكملات البوتاسيوم أو بدائل الملح الحاوية على البوتاسيوم:</u> عادة لا ينصح بمشاركة البريندوبريل مع الأدوية الحافظة للبوتاسيوم أو مكملات البوتاسيوم أو بدائل الملح الحاوية على البوتاسيوم.
قلة العدلات / ندرة المحببات /نقص الصفيحات / فقر الدم: تم الإبلاغ عن قلة العدلات / ندرة المحببات، نقص الصفيحات وفقر الدم في المرضى الذين يتلقون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. في المرضى ذوي وظائف الكلى الطبيعية و لا يملكون اي عوامل معقدة أخرى، نادراً ما يحدث نقص العدلات. ينبغي استخدام البريندوبريل بحذر شديد في مرضى الداء الوعائي الكولاجيني، العلاج بواسطة مثبطات المناعة، العلاج بواسطة الألوبيورينول أو بروكايناميد، أو مزيج من هذه العوامل المعقدة، خاصةً في حال وجود مسبق لاعتلال في الوظيفة الكلوية. إذا تم استخدام البريندوبريل في مثل هؤلاء المرضى، ينصح بالمراقبة الدورية لتعداد خلايا الدم البيضاء ويجب أن يُطلب من المرضى الإبلاغ عن أي علامة للعدوى مثل التهاب الحنجرة والحمى.
<u>فرط الحساسية / وذمة وعائية:</u> نادراً ما تم الإبلاغ عن وذمة وعائية في الوجه، الأطراف، الشفتين، اللسان، المزمار و / أو الحنجرة لدى المرضى الذين يعالجون بواسطة مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، بما في ذلك البريندوبريل. قد يحدث هذا في أي وقت أثناء العلاج. في مثل هذه الحالات ينبغي على الفور إيقاف العلاج وإجراء الرصد المناسب لضمان زوال كامل للأعراض قبل صرف المريض. قد تكون الوذمة الوعائية المرتبطة باستسقاء الحنجرة قاتلة. يحال شملت الوزمة كل من اللسان، المزمار أو الحنجرة، فمن المحتمل أن يسبب ذلك انسداد مجرى الهواء، قد يتضمن العلاج المناسب محلول الإبينفرين ١:١٠٠٠ تحت الجلد وقد ورد أن المرضى السود الذين يتلقون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لديهم حالات أعلى من الوذمة الوعائية مقارنة مع المرضى غير السود.
تم الإبلاغ عن وذمة وعائية معوية في حالات نادرة في المرضى الذين عولجوا بمثبطات ACE. حيث تعرض هؤلاء المرضى لألم في البطن (مع أو بدون غثيان أو إقياء)؛ في بعض الحالات لم يكن هناك أي وذمة وعائية وجهية سابقة و كانت مستويات C-1 ايستراز طبيعية.
<u>الاستخدام المتزامن لمثبطات mTOR على سبيل المثال(سيروليموس، ايفيروليموس، تيمسيروليموس):</u> المرضى الذين يتلقون علاج مصاحب من مثبطات mTOR (مثل: سيروليموس، ايفيروليموس، تيمسيروليموس) قد يكونون في خطر متزايد للوذمة الوعائية (على سبيل المثال انتفاخ في المسالك الهوائية أو اللسان)، مع أو بدون اعتلال تنفسي).
تفاعلات تأقية أثناء إزالة التحسس: كانت هناك تقارير معزولة لمرضى قد عانوا من تفاعلات تأقية مستمرة، مهددة للحياة عند تلقيهم مثبطات ACE خلال علاج إزالة التحسس بسم عَشائية الأجنحة (النحل، الدبابير).
تفاعلات تأقية أثناء فصل الـ LDL: في حالات نادرة، يعاني المرضى الذين يتلقون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أثناء عملية فصل الـ LDL بواسطة كبريتات ديكستران من تفاعلات تأقية مهدد للحياة. تم تجنب هذه التفاعلات من خلال إيقاف العلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين مؤقتاً قبل كل عملية فصل.
<u>مرضى غسيل الكلى:</u> تم الإبلاغ عن تفاعلات تأقية في المرضى الذين يتم إجراء عملية التحال لهم باستخدام أغشية عالية التدفق (كـ AN®٦٩) بشكل متزامن مع العلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. في هؤلاء المرضى ينبغي النظر في استخدام نوع مختلف من أغشية التحال أو زمرة مختلفة من مضادات فرط ضغط الدم.
<u>الحمل:</u> لا ينبغي البدء بالعلاج بمثبطات الـ ACE أثناء الحمل. ما لم يُعد الاستمرار بالعلاج المثبط لـ ACE ضرورياً، يجب نقل المرضى الذين يخططون للحمل إلى علاجات بديلة مضادة لفرط ضغط الدم و آمنة للاستخدام أثناء الحمل. عندما يتم تشخيص الحمل، يجب إيقاف العلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين على الفور، وعند الضرورة، يجب البدء بالعلاج البديل.
<u>الاعتلال الدماغي الكبدي:</u> عندما تنخفض وظيفة الكبد، فإن مدرات البول الثيازيدية ومدرات البول ذات الصلة بالثيازيد قد تسبب اعتلال دماغي كبدي. يجب إيقاف استخدام مدر البول على الفور إذا حدث ذلك.
<u>الحساسية الضوئية:</u> تم الإبلاغ عن حالات من تفاعلات الحساسية للضوء مع الثيازيدات ومدرات البول ذات الصلة بالثيازيد.
<u>وظيفة الكلى:</u> في حالات الاعتلال الكلوي الشديد (تصفية الكرياتينين <٣٠ مل / دقيقة)، العلاج هو مضاد استطباب. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي معتدل (تصفية الكرياتينين <٦٠ مل / دقيقة)، فإن استخدام **تريوديف** الحاوي على من بريندوبريل /اندابامايد ١٠ ملغ/٢,٥ملغ (أي: **تريوديف ٢,٥/١٠ /٥** و **تريوديف١٠/٢,٥/١٠**) هو مضاد استطباب.
في بعض مرضى ارتفاع ضغط الدم دون أفات كلوية واضحة موجودة مسبقاً وللذين تُظهر اختبارات الدم لديهم قصور في وظائف الكلى، يجب إيقاف العلاج وربما إعادته إما بجرعة منخفضة أو مع مكون واحد فقط. عادة لا ينصح بـ **تريوديف** في حالة تضيق الشريان الكلوي ثنائي الجانب أو في حالة الكلية الوظيفية الوحيدة.
يجب ضبط قيمة مستويات الكرياتينين في البلازما عند كبار السن حسب العمر والوزن والجنس.
يؤدي نقص حجم الدم، الثانوي لفقدان الماء والصوديوم الذي يسببه المدر البولي في بداية العلاج، إلى تناقص الترشيح الكبيبي. قد يؤدي ذلك إلى زيادة مستويات البولة و الكرياتينين في الدم.
يمكن استخدام الألموديبين بجرعات طبيعية عند مرضى الفشل الكلوي. لا ترتبط التغييرات في التركيز البلازمي للألموديبين مع درجة الاعتلال الكلوي.
<u>انخفاض ضغط الدم واستنزاف الماء والصوديوم:</u> هناك خطر لهبوط ضغط الدم المفاجئ بحال وجود استنزاف للصوديوم موجود مسبقاً (على وجه الخصوص في الأفراد الذين يعانون من تضيق الشريان الكلوي). قد يتطلب انخفاض ضغط الدم الملحوظ التسريب الوريدي لمحلول ملحي متساوي التوتر. لا يعد هبوط ضغط الدم العابر مضاد استطباب لاستمرار العلاج.
يمكن أن يكون انخفاض مستويات الصوديوم مبدئياً بدون أعراض، لذلك يعد الاختبار المنتظم أمراً ضرورياً. يجب أن يكون الاختبار أكثر تكرراً في المرضى المسنين ومرضى تليف الكبد. قد يسبب أي علاج يمدر للبول نقص صوديوم الدم، وأحياناً يكون له عواقب وخيمة.
قد يكون نقص صوديوم الدم مع نقص حجم الدم مسؤولاً عن الجفاف وهبوط ضغط الدم الانتصابي. قد يؤدي الفقدان المتزامن لأيونات الكلوريد إلى قلاء استقلابي تعويضي ثانوي: نسبة و درجة الإصابة بهذا التأثير طفيفتان.
<u>مستويات البوتاسيوم:</u> إن الجمع بين الاندابامايد مع بريندوبريل و أملوديبين لا يمنع حدوث نقص بوتاسيوم الدم ولا سيما في مرضى السكري أو في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي. كما هو الحال مع أي عامل خافض لضغط الدم بالمشاركة مع مدر لليول، ينبغي إجراء مراقبة منتظمة لمستويات البوتاسيوم في البلازما. وقد لوحظت ارتفاعات في بوتاسيوم الدم لدى بعض المرضى الذين عولجوا بمثبطات ACE، بما في ذلك البريندوبريل. يعد استنزاف البوتاسيوم مع نقص بوتاسيوم الدم الخطر الأكبر لمدرات البول الثيازيدية ومدرات البول ذات الصلة بالثيازيد. ينبغي منع خطر ظهور مستويات البوتاسيوم المنخفضة (<٣,٤م/ لتر) في بعض الفئات المعرضة لمخاطر عالية مثل المسنين و/ أو المصابين بسوء التغذية، سواء كانوا يتناولون أدوية متعددة أم لا، مرضى تليف الكبد الذين يعانون من الوذمة والاستسقاء، والمرضى التاجيين والمرضى الذين يعانون من فشل في القلب. يزيد نقص بوتاسيوم الدم من السمية القلبية للغليكوزيدات القلبية ومن خطر اضطرابات النظم. إذا تم الكشف عن مستويات منخفضة من البوتاسيوم، من الضروري تصحيحه.
<u>مستويات الكالسيوم:</u> قد تؤدي مدرات البول الثيازيدية ومدرات البول ذات الصلة بالثيازيد إلى تقليل إفراز الكالسيوم في البول وإحداث زيادة معتدلة وعابرة في مستويات الكالسيوم في البلازما.
ارتفاع ضغط الدم الكلوي: علاج ارتفاع ضغط الدم الناجم عن الأوعية الكلوية هو إعادة التوعية. ومع ذلك، يمكن لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أن تكون مفيدة في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الكلوي أو الذين ينتظرون إجراء جراحة تصحيحية أو عندما تكون هذه الجراحة غير ممكنة. إذا تم وصف **تريوديف** لمرضى يعانون من تضيق الشريان الكلوي المعروف أو المشتبه فيه، فيجب أن يبدأ العلاج في المستشفى بجرعة منخفضة ويجب مراقبة وظيفة الكلى ومستويات البوتاسيوم، حيث أن بعض المرضى قد تطور لديهم قصور كلوي وظيفي , انعكس عند إيقاف العلاج.
<u>السعال:</u> تم الإبلاغ عن السعال الجاف مع استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. يتميز بكونه مستمر و يزول عند سحب العلاج.
<u>تصلب الشرايين:</u> يوجد خطر لهبوط ضغط الدم في جميع المرضى، ولكن يجب توخي الحذر عند المرضى الذين يعانون من نقص التروية القلبية أو قصور الدورة الدموية الدماغية، و بدء العلاج بجرعة منخفضة.
<u>أزمة ارتفاع ضغط الدم:</u> لم يتم تأكيد سلامة وفعالية الأملوديبين في أزمة ارتفاع ضغط الدم.
<u>فشل القلب / قصور القلب الشديد:</u> يجب التعامل مع المرضى الذين يعانون من فشل في القلب بحذر.
<u>تضيق الصمام الأبهري أو التاجي / اعتلال عضلة القلب الضخامي:</u> يجب استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين بحذر في مرضى انسداد مجرى تدفق البطين الأيسر.
<u>مرضى السكري:</u> في المرضى الذين يعانون من مرض السكري المعتمد على الأنسولين (الميل التلقائي إلى زيادة مستويات البوتاسيوم)، يجب أن يبدأ العلاج تحت إشراف طبي بجرعة أولية منخفضة. يعتبر رصد نسبة الغلوكوز في الدم مهماً في مرضى السكري، خاصة عندما تكون مستويات البوتاسيوم منخفضة.
<u>الاختلافات العرقية:</u> كما هو الحال مع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الأخرى، يبدو أن بريندوبريل أقل فعالية في خفض ضغط الدم لدى السود مقارنة مع غير السود، ربما بسبب الأهمية العالية لحالات الرينين المنخفض في السكان السود المصابين بارتفاع ضغط الدم.
<u>الجراحة / التخدير:</u> يمكن أن تسبب مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين هبوط ضغط الدم في حالات التخدير، خاصة عندما يكون العامل المخدر المستخدم ذو إمكانات خافضة للضغط.
<u>الاعتلال الكبدي:</u> نادراً ما ترتبط مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين بمتلازمة تبدأ باليرقان الركودي وتتطور إلى نخر كبدي خاطف و أحياناً الموت.
<u>حمض البول:</u> يمكن أن يزداد الميل إلى هجمات النقرس في مرضى فرط حمض بول الدم.
<u>كبار السن:</u> يجب اختبار وظيفة الكلى ومستويات البوتاسيوم قبل بدء العلاج. يتم ضبط الجرعة الأولية في وقت لاحق وفقاً لاستجابة ضغط الدم، وخاصة في حالات استنزاف الماء و الشوارد، من أجل تجنب الحدوث المفاجئ لهبوط ضغط الدم.

التداخلات الدوائية :

الاستخدام المتزامن المضاد للاستطباب:
• *الأليسكيرين:* يزداد في مرضى السكري أو الاعتلال الكلوي خطر فرط بوتاسيوم الدم، تفاقم وظيفة الكلى والقلب والأوعية الدموية وزيادة الإمراضية والوفيات.

الاستخدام المتزامن غير موصى به:
– بريندوبريل /اندابامايد:
• *الليثيوم:* تم الإبلاغ عن زيادة عكسية في تركيز الليثيوم في مصل الدم، وتم الإبلاغ عن السمية أثناء الاستخدام المتزامن لـ الليثيوم مع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.
– بريندوبريل:
• *البسكربين:* يزداد في المرضى الآخرين غير المصابين بمرض السكري أو اعتلال الكلى خطر الإصابة بفرط بوتاسيوم الدم، تدهور وظيفة الكلى وزيادة الإمراضية القلبية الوعائية ومعدل الوفيات.
• *الاستخدام المتزامن لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين:* يرتبط مع ارتفاع في وتيرة انخفاض ضغط الدم، الإغماء، فرط بوتاسيوم الدم، وتدهور وظيفة الكلى.
• *استراموستين:* زيادة خطر الآثار السلبية مثل الوذمة العصبية الوعائية (وذمة وعائية).
• *الأدوية الحافظة للبوتاسيوم (مثل: تريامترين، أميلورايد) وأملاح البوتاسيوم:* فرط بوتاسيوم الدم (يحتمل أن يكون مميتاً)، خاصةً عند ارتباطه بالاعتلال الكلوي (تأثيرات مضافة لفرط بوتاسيوم الدم).
• *راسيكادوترين:* من المعروف أن مثبطات ACE على سبيل المثال البريندوبريل تسبب وذمة وعائية. قد يرتفع هذا الخطر عند استخدامه بالتزامن مع راسيكادوترين وهو دواء يستخدم ضد الإسهال الحاد.
• *مثبطات mTOR على سبيل المثال (سيروليموس، ايفيروليموس، تمسيروليموس):* المرضى الذين يتناولون مثبطات mTOR المصاحبة قد يزداد لديهم خطر الوذمة الوعائية.
– أملوديبين:
• *دانترولين (تسريب):* خطر فرط بوتاسيوم الدم.
• *عصير الغريفون أو الغريفون:* قد يزداد التوافر الحيوي في بعض المرضى مما يؤدي إلى زيادة في التأثير الخافض لضغط الدم.

الاستخدام المتزامن الذي يتطلب رعاية خاصة:
– بريندوبريل /اندابامايد:
• *مضادات الألتهاب الغير ستيرويدية* (بما في ذلك حمض أستيل الساليسيليك بجرعات عالية)، الأدوية المضادة للسكري (الأسولين، خافضات السكر الفموية)، مدرات البول غير الحافظة للبوتاسيوم، مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم(إبليرينون، سبيرونولاكتون).
– اندابامايد:
• *الأدوية المحفزة لالتواء النقطة:* العوامل المضادة لاضطراب النظم من الزمرة IA (كينيدين، هيدروكيندين، ديسوبيرامايد)؛ العوامل المضادة لاضطراب النظم من الزمرة III(أميدارون، دوفيتيلايد، ايبوتيلايد، بريتيليوم، سوتالول)؛ بعض مضادات الذهان (كلوربرومازين، سيامبمازين، ليفوميبرومازين، ثيوريدازين، ترايفلوبيرازين)، بنزاميدات (أميسولبراید، سلبراید، سلتوبراید، تيابرايد)، بوتيروفينون (دروبيريدول، هالوبيريدول)، مضادات أخرى للذهان (بيموزيد)؛ مواد أخرى مثل بريديل، سيسبرايد، ديفيمانيل، ارثرومايسين الوريدي، هالوفانترين، ميزولاستين، موكسيفلوكساسين، بنتامايدين، سيارفلوكساسين، إفينكامين الوريدي، ميثادون، استميزول، تيرفينادين، أمفوتيريسين ب (الوريدي)، الستيرويدات القشرية السكرية و الستيرويدات القشرية المعدنية (الجهازية)، تتراكوساكتيد، المسهلات المحفزة، الغليكوزيدات القلبية، أوبيورينول.
– أملوديبين: منبهات CYP3A4، مثبطات CYP3A4.

الاستخدام المتزامن الذي يتطلب الأخذ بعين الاعتبار:
– بريندوبريل /اندابامايد /أملوديبين: الأدوية المضادة للاكتئاب (ثلاثية الحلقة)، مضادات الذهان، عوامل أخرى خافضة للضغط، الستيرويدات القشرية، تتراكوساكتيد ، العوامل الحافضة للضغط ومومسعات الأوعية الدموية، ألوبيورينول، العوامل المثبطة للخلايا أو المثبطة للمناعة، الستيرويدات القشرية الجهازية أو بروكايناميد، أدوية التخدير، مدرات البول (الثيازيدات أو المدرات العروية)، الغلبتينات (لبناغلبتين، ساكساغلبتين، سيتاغلبتين، فيلداغلبتين)، الذهب.
– اندابامايد: الميتفورمين، المواد الظليلة الميودنة، الكالسيوم (الأملاح)، السيكلوسبورين.
– أملوديبين: أتورفاستاتين، ديجوكسين، وارفارين، تاكروليموس، سيكلوسبورين، سيمفاستاتين.
الحمل: لا ينصح باستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. إن استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين هو مضاد للاستطباب خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل.
الرضاعة الطبيعية: تريوديف هو مضاد استطباب أثناء الرضاعة.

التأثيرات غير المرغوبة:
<u>غير شائعة:</u> فرط الحمضات، فرط الحساسية، التهاب الأنف، نقص سكر الدم، فرط بوتاسيوم الدم العكوس عند إيقاف العلاج، نقص صوديوم الدم، تغير المزاج (بما في ذلك القلق)، الاكتئاب، اضطراب النوم، الدوخة، الغشيان، التهاب الأوعية، الشنج القصبي، جفاف الفم، الشرى، وذمة وعائية، ثعلبة، فرفرية، تغير لون الجلد، فرط التعرق، طفحية ، تفاعلات التحسس الضوئي.
<u>شائعة:</u> ألم في البطن، الإمساك، الإسهال، عسر الهضم، الغثيان، الإقياء، تغير عادة الأمعاء، الحكة، طفح جلدي، طفح جلدي حطاطي، التشنجات العضلية، تورم الكاحل، الوهن، الإرهاق، الوذمة، السقوط.

الجرعة وطريقة الاستخدام:
مضغوطة ملبسة بالفيلم واحدة من **تريوديف** كل يوم كجرعة وحيدة، يفضل أن يتم تناوله في الصباح وقبل الوجبة. المشاركة ثابتة الجرعة ليست مناسبة للعلاج الأولي.
الاعتلال الكلوي: يعتبر مضاد استطباب في الاعتلال الكلوي الشديد (تصفية الكرياتينين أقل من ٣٠ مل / دقيقة). في المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي معتدل (تصفية الكرياتينين ٣٠-٦٠ مل / دقيقة)، **تريوديف ٢,٥/ ١٠ /٥** و **تريوديف ٢,٥/١٠/١٠** هو مضاد استطباب. من المستحسن أن يبدأ العلاج بجرعة مناسبة من المركب الوحيد. وسوف تشمل المتابعة الطبية المعتادة مراقبة متكررة للكرياتينين والبوتاسيوم.
الاستخدام المتزامن للبريندوبريل و الأليسكيرين هو مضاد استطباب في المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي (حيث معدل التصفية الكبيبية <٦٠ مل / دقيقة / ١,٧٣ م٢).
الاعتلال الكبدي: في حالة الاعتلال الكبدي الشديد، **تريوديف هو** مضاد استطباب.
في المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي خفيف إلى معتدل، يجب أن يتم استخدام **تريوديف** بحذر، حيث لم يتم تحديد توصيات الجرعة للأملوديبين لدى هؤلاء المرضى.
<u>كبار السن:</u> يقل اطراح البريندوبريلات عند كبار السن. يمكن علاج المسنين باستخدام **تريوديف** وفقاً لوظيفة الكلى.
<u>الأطفال:</u> لم يتم تأكيد سلامة وفعالية **تريوديف** عند الأطفال والمراهقين.
فرط الجرعة: لا توجد معلومات حول فرط الجرعة من **تريوديف** في البشر.
– بالنسبة لتركيبة بريندوبريل /اندابامايد:
الأعراض: التفاعلات السلبية الأكثر احتمالاً في حالات فرط الجرعة هي انخفاض ضغط الدم، الذي يرتبط أحياناً بالغثيان، الإقياء، معصات، الدوخة، النعاس، الارتباك العقلي، قلة البول التي قد تتطور إلى زرام (بسبب نقص حجم الدم). قد تحدث اضطرابات في الماء والأملاح (مستويات صوديوم منخفضة، مستويات بوتاسيوم منخفضة).
العلاج: تتمثل التدابير الأولى التي يتعين اتخاذها في الاطراح السريع للمنتج الذي يتم ابتلاعه بغسل المعدة و / أو إعطاء الفحم المنشط، ثم استعادة توازن السوائل والشوارد في مركز متخصص حتى تعود إلى وضعها الطبيعي.
في حالة حدوث انخفاض ضغط دم ملحوظ، يمكن علاج هذا عن طريق وضع المريض في وضع الاستلقاء مع خفض الرأس. إذا لزم الأمر يمكن إعطاء حقنة في الوريد من محلول ملحي متساوي التوتر، أو أي طريقة أخرى لتوسيع حجم الدم. يمكن للبريندوبريلات، الشكل الفعال للبريندوبريل، الخضوع للتحال.
– بالنسبة للألموديبين: تجربة مع فرط الجرعة المقصودة في البشر محدودة.
الأعراض: تشير البيانات المتوفرة إلى أن فرط الجرعة الجسيم يمكن أن يؤدي إلى توسع مفرط في الأوعية المحيطية وربما تسرع قلب انعكاسي. وقد تم الإبلاغ عن انخفاض ملحوظ و ربما مطول في ضغط الدم الجهازي قد يصل و يتضمن الصدمة مع نتائج مميتة.
العلاج: يستدعي الانخفاض ذو الأهمية السريرية في ضغط الدم بسبب زيادة جرعة الألموديبين الدعم القلبي الوعائي الفعال بما في ذلك الرصد المتكرر لوظيفة القلب والجهاز التنفسي، رفع الأطراف والانتباه إلى حجم السائل الجائل وإطراح البول.
قد يكون مصبق الأوعية مفيداً في استعادة انقباض الأوعية الدموية وضغط الدم، بشرط ألا يكون هناك موانع لاستخدامه. قد يكون غلوكونات الكالسيوم الوريدي مفيداً في عكس تأثيرات حصار قنوات الكالسيوم.
قد يكون غسيل المعدة مفيداً في بعض الحالات. في المتطوعين الأصحاء، تبين أن استخدام الفحم بفترة تصل إلى ساعتين بعد إعطاء أملوديبين ١٠ ملغ يحد من معدل امتصاص أملوديبين. بما أن أملوديبين يرتبط بدرجة عالية بالبروتين، فمن غير المرجح أن يكون غسيل الكلى ذو فائدة.
التعبئة: علبة من الكرتون تحوي بلستر عدد (٢) وكل شريط يحوي ١٠ مضغوطات ملبسة بالفيلم.
شروط الحفظ: يحفظ في درجة حرارة الغرفة، أقل من ٢٥°م.

TPP1900000 إن هـذا دواء

- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافًا للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال
(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج:
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٨٦٧٣٩٤١ ٣٣ ٩٦٣ ٣٣+ فاكس: ٨٦٧٣٩٤٣ ٣٣ ٩٦٣+
HAMA PHARMA