

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

## Ramipril and Hydrochlorothiazide Tablets

5/12.5, 10/12.5, 10/25

**RAMITHIAZIDE® 5 MG/12.5 MG**  
**RAMITHIAZIDE® 10 MG/12.5 MG**  
**RAMITHIAZIDE® 10 MG/25 MG**

Tablet

### RAMITHIAZIDE 5 MG/12.5 MG

#### COMPOSITION:

Each uncoated tablet contains:

Ramipril BP ..... 5 mg  
Hydrochlorothiazide BP ..... 12.5 mg  
Excipients ..... q.s.  
Colour: Approved colour used

### RAMITHIAZIDE 10 MG/12.5 MG

#### COMPOSITION:

Each uncoated tablet contains:

Ramipril BP ..... 10 mg  
Hydrochlorothiazide BP ..... 12.5 mg  
Excipients ..... q.s.  
Colour: Approved colour used

### RAMITHIAZIDE 10 MG/25 MG

#### COMPOSITION:

Each uncoated tablet contains:

Ramipril BP ..... 10 mg  
Hydrochlorothiazide BP ..... 25 mg  
Excipients ..... q.s.  
Colour: Approved colour used

**CATEGORY :** Antihypertensive and Diuretic

**PHARMACEUTICAL FORM :** Tablet

**ROUTE OF ADMINISTRATION :** Oral

#### DOSAGE :

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Dosage must be individualized.

Usual dosage: Generally it is recommended that the daily dose to be administered in the morning as a single dose. Maximum daily dose: 10 mg Ramipril and 50 mg hydrochlorothiazide.

#### Dosage in patients with impaired renal function

Creatinine clearance 30 to 60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> body surface area: the maximum recommended daily dose for renal impaired patients is 5 mg Ramipril/25 mg hydrochlorothiazide

#### CLINICAL PHARMACOLOGY:

##### Pharmacodynamics / Mechanism of action:

Ramipril/Hydrochlorothiazide has antihypertensive and diuretic effects. Ramipril and Hydrochlorothiazide are used singly or together for antihypertensive therapy. Administration of Ramipril causes a marked reduction in peripheral arterial resistance. Administration of Ramipril to patients with hypertension leads to a reduction in supine and standing blood pressure without a compensatory rise in heart rate. The mechanism of the antihypertensive effect of thiazides is unknown. Hydrochlorothiazide does not usually affect normal blood pressure. Hydrochlorothiazide affects the distal renal tubular mechanism of electrolyte reabsorption.

#### PHARMACOKINETIC :

##### Ramipril

Ramipril is rapidly absorbed after oral administration. Administration of Ramipril at the same time as food has no relevant effect on absorption. Approximately 20% of orally administered Ramipril is bioavailable. Peak plasma concentrations of Ramipril are reached within 1 hour after oral administration. The protein-binding of Ramipril and Ramiprilat is approximately 73% and approximately 56% respectively. The prodrug Ramipril undergoes an extensive hepatic first pass metabolism. Following oral administration of 10 mg of radioactive labelled Ramipril, approximately 40% of total radioactivity is excreted in faeces and approximately 60% in urine. The elimination half-life of Ramipril is approximately 1 hour.

##### Hydrochlorothiazide

Approximately 70% of Hydrochlorothiazide is absorbed after oral administration; Approximately 40% of Hydrochlorothiazide is bound to plasma proteins.

Hydrochlorothiazide undergo negligible hepatic metabolism and have not been shown to induce or inhibit any CYP450 isoenzymes.

Hydrochlorothiazide is excreted almost entirely (more than 95%) by renal route in unchanged form. After oral administration of a single dose, 50 to 70% is excreted within 24 hours. The elimination half-life is 5 to 6 hours.

#### INDICATIONS:

Ramipril/Hydrochlorothiazide is indicated for the treatment of essential hypertension in patients for whom this combination therapy is appropriate.

#### CONTRA-INDICATIONS:

Ramipril/Hydrochlorothiazide is contraindicated in:

- patients who are hypersensitive to this drug, to any other angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, or to any ingredient in the formulation ingredient in the formulation
- patients who have a history of angioedema
- during pregnancy and in breast feeding
- patients with hypotensive states.

• patients with anuria or hypersensitivity to thiazides and other sulfonamide-derived drugs

#### WARNING & PRECAUTIONS :

##### General

Cough has been reported with the use of ACE inhibitors. Ramipril can cause symptomatic hypotension, after either the initial dose or a later dose when the dosage has been increased. Like other ACE inhibitors, Ramipril has been only rarely associated with hypotension in uncomplicated hypertensive patients. Risk factors for the development of hyperkalemia include renal insufficiency, diabetes mellitus, and the concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, and/or potassium-containing salt substitutes, which should be used cautiously, if at all, with Ramipril. As with other ACE inhibitors, rarely, a mild - in isolated cases severe - reduction in the red blood cell count and hemoglobin content, white blood cell or platelet count may develop. Hematological reactions to ACE inhibitors are more likely to occur in patients with collagen vascular disease and renal impairment. Hydrochlorothiazide therapy is associated with electrolyte imbalance: namely, hyponatremia, hypochloremic alkalosis, and hypokalemia. Chloride replacement may be required in the treatment of metabolic alkalosis.

Dilutional hyponatremia may occur in edematous patients in hot weather. Hyperuricemia may occur or acute gout may be precipitated in certain patients receiving thiazides.

In diabetic patients, dosage adjustments of insulin or oral hypoglycemic agents may be required. Hyperglycemia may occur with thiazide diuretics. The antihypertensive effects of the drug may be enhanced in the postsympathectomy patient. Hydrochlorothiazide has been shown to increase the urinary excretion of magnesium; this may result in hypomagnesemia. Ramipril/Hydrochlorothiazide should be used with caution in patients with renal disease. As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin system (RAS), changes in renal function may be anticipated in susceptible individuals.

#### SIDE EFFECTS / ADVERSE REACTIONS :

The combination of Ramipril and Hydrochlorothiazide is generally well tolerated. Side effects commonly reported include headache, dizziness, asthenia, nausea, vomiting, hypotension, cough, weakness, diarrhoea, fever, gastric irritation, pulmonary oedema, photosensitivity, electrolyte imbalance, hyperglycaemia, hyperuricaemia and vertigo.

#### DRUG INTERACTIONS :

Combination with diuretics or other antihypertensive agents or nitrates and tricyclic antidepressants may potentiate the antihypertensive response to Ramipril and Hydrochlorothiazide combination. Patients previously treated with diuretics may experience a marked drop in blood pressure. Ramipril/Hydrochlorothiazide may weaken the effectiveness of blood sugar lowering medications (antidiabetic agents, e.g. insulin and sulphonylurea derivatives). When Ramipril/Hydrochlorothiazide is administered simultaneously with acetyl salicylic acid or indomethacin, attenuation of antihypertensive effect and moreover acute renal failure may occur. Ramipril / Hydrochlorothiazide may potentiate the effects of alcohol.

#### OVERDOSE TREATMENT :

Overdosage may cause persistent diuresis, excessive peripheral vasodilatation (with marked hypotension, electrolyte disturbances, cardiac arrhythmias, impairment of consciousness up to and including coma and cerebral convulsions), bradycardia, renal failure, pareses and paralytic ileus. Management

Treatment is symptomatic and supportive. Primary detoxification by, for example, administration of adsorbents may be considered. In the event of hypotension, administration of  $\alpha$ -1-adrenergic agonists (e.g. norepinephrine, dopamine) or angiotensin II (angiotensinamide), must be considered in addition to volume and salt substitution.

#### STORAGE :

Store in cool and dry place.

Protect from light & moisture.

Keep out of reach of children.

LAST REVISION DATE :10/2021

Manufactured by :  
**GENERIC HEALTHCARE PVT. LTD.**  
29A, Shivaji Nagar, Pune-411005.  
INDIA  
export@ghpl.co  
© Trade mark

16/0417

A utiliser sur prescription d'un médecin,  
d'un hôpital ou d'un laboratoire.

## Ramipril et Hydrochlorothiazide Comprimés

5/12,5, 10/12,5, 10/25

**RAMITHIAZIDE® 5 MG/12,5 MG**  
**RAMITHIAZIDE® 10 MG/12,5 MG**  
**RAMITHIAZIDE® 10 MG/25 MG**

Comprimé

### RAMITHIAZIDE 5 MG/12,5 MG

#### COMPOSITION :

Chaque comprimé non enrobé contient:

Ramipril BP ..... 5 mg  
Hydrochlorothiazide BP ..... 12,5 mg  
Excipients ..... q.s.  
Colorant: Colorant utilisé approuvé

### RAMITHIAZIDE 10 MG/12,5 MG

#### COMPOSITION :

Chaque comprimé non enrobé contient:

Ramipril BP ..... 10 mg  
Hydrochlorothiazide BP ..... 12,5 mg  
Excipients ..... q.s.  
Colorant: Colorant utilisé approuvé

### RAMITHIAZIDE 10 MG/25 MG

#### COMPOSITION :

Chaque comprimé non enrobé contient:

Ramipril BP ..... 10 mg  
Hydrochlorothiazide BP ..... 25 mg  
Excipients ..... q.s.  
Colorant: Colorant utilisé approuvé

**Catégorie :** Antihypertenseur et diurétique

**Forme pharmaceutique :** comprimés

**voie d'administration :** orale

#### Posologie :

La posologie doit être individualisée. Posologie habituelle : généralement, il est recommandé de prendre, la dose quotidienne, le matin en une seule prise. Dose quotidienne maximale : hydrochlorothiazide ramipril 50 mg et 10 mg.

#### Posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Taux de créatinine 30 à 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle : la dose quotidienne maximale recommandée pour les patients ayant une insuffisance rénale est 5 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide

#### PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

##### Pharmacodynamique / mécanisme d'action:

(ramipril/hydrochlorothiazide) a des effets hypotenseurs et diurétique. Ramipril et hydrochlorothiazide sont utilisés séparément ou ensemble pour le traitement antihypertenseur. L'administration du ramipril provoque une réduction marquée de la résistance artérielle périphérique. L'administration du ramipril chez les patients souffrant d'hypertension conduit à une réduction de la tension artérielle en position couchée et debout sans une augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des thiazidiques est inconnu. Habituellement, l'hydrochlorothiazide n'affecte pas la pression sanguine normale. l'hydrochlorothiazide affecte le mécanisme tubulaire rénal distal de réabsorption électrolytique

#### PHARMACOCINÉTIQUES :

##### Ramipril

Le Ramipril est rapidement absorbé après administration par voie orale. L'administration du ramipril en même temps que la nourriture n'a aucun effet sur l'absorption. Environ 20 % du ramipril administré par voie orale est biodisponible. La biodisponibilité du ramiprilate après administration orale de 2,5 à 5 mg ramipril entraîne des pics plasmatiques du ramipril au bout d'une heure. Les liaisons protéiques du ramipril et du ramiprilate sont d'environ 73 % et 56 % respectivement. Le ramipril prodigue subit un premier passage hépatique. Après administration orale de 10 mg de ramipril étiqueté radioactif, environ 40 % de la radioactivité totale est excrété dans les fèces et environ 60 % dans l'urine. La demi-vie d'élimination du ramipril est environ 1 heure.

##### Hydrochlorothiazide

Environ 70 % de l'hydrochlorothiazide est absorbé après administration orale ; Environ 40 % d'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques. l'hydrochlorothiazide subit une faible métabolisation hépatique et il n'a pas été démontré qu'il induit ou inhibe les isoenzymes CYP450. l'hydrochlorothiazide est excrété presque entièrement (plus de 95 %) par voie rénale sous forme inchangée. Après administration par voie orale d'une dose unique, 50 à 70 % est excrété dans les 24 heures. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures

#### INDICATIONS :

Ramipril/hydrochlorothiazide est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients pour qui cette thérapie combinée est appropriée.

#### CONTRE-INDICATIONS :

Ramipril/hydrochlorothiazide est contre-indiqué dans les cas suivants:

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à tout ingrédient dans la formulation
- les patients qui ont des antécédents d'angioedème .
- pendant la grossesse et l'allaitement
- patients souffrant d'hypotension.
- les patients avec l'anurie ou une hypersensibilité aux thiazides et autres médicaments dérivés de sulfonamide

#### AVERTISSEMENT & PRECAUTIONS :

##### Général

La toux a été signalée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de

conversion. Le Ramipril peut causer une hypotension symptomatique, après la dose initiale ou plus tard lorsque la dose a été augmentée. Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le ramipril n'a été que très rarement associés à l'hypotension chez les patients hypertendus sans complication. Les facteurs de risque pour le développement de hyperkaliémie, de diabète sucré et d'insuffisance rénale peuvent survenir lors de l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs potassique, de suppléments de potassium ou du potassium contenant des substituts de sel. Comme rarement avec les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une légère (dans des cas isolés sévères) réduction des globules rouges, du taux d'hémoglobine, du nombre de plaquettes ou des globules blancs peut se développer. Des réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus susceptibles de se produire chez les patients atteints de maladie vasculaire de collagène et d'insuffisance rénale.

La thérapie à l'hydrochlorothiazide est associée à un déséquilibre électrolytique: à savoir, une hyponatémie, hypochlorémie alcaline et hypokaliémie. Un apport en chlorure peut être nécessaire dans le traitement de l'alcalose métabolique. L'hyponatémie de dilution peut survenir chez des patients oedémateux en période de chaleur.

Une hyperuricémie peut se produire ou une goutte aiguë peut être précipitée chez certains patients recevant des thiazidiques. Chez les patients diabétiques, les ajustements de la dose d'insuline ou d'hyoglycémiant oraux peuvent être nécessaires. L'hyperglycémie peut se produire avec des diurétiques thiazidiques. Les effets hypotenseurs du médicament peuvent être augmentés chez le patient post sympathectomisé. l'hydrochlorothiazide entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire du Magnésium. Cela peut entraîner une hypomagnésémie. Le ramipril/ hydrochlorothiazide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie rénale. Comme conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine (SRA), des modifications de la fonction rénale peuvent être anticipées chez les individus sensibles

#### EFFETS SECONDAIRES / REACTIONS INDESIRABLES :

La combinaison du Ramipril et Hydrochlorothiazide est généralement bien tolérée. Les effets secondaires fréquemment signalés comprennent maux de tête, étourdissements, asthénie, nausées, vomissements, hypotension, toux, faiblesse, diarrhée, fièvre, irritation gastrique, oedème pulmonaire, photosensibilité, déséquilibre électrolytique, hyperglycémie, hyperuricémie et vertiges.

#### INTERACTIONS AVEC LES MÉDICAMENTS :

La combinaison avec des diurétiques ou autres agents antihypertenseurs ou les nitrates et les antidépresseurs tricycliques peut potentialiser la réponse antihypertenseur à la combinaison Ramipril et Hydrochlorothiazide. Les patients déjà traités par diurétiques peuvent subir une baisse marquée de la pression artérielle. Ramipril/Hydrochlorothiazide peut affaiblir l'efficacité des médicaments qui abaissent le sucre dans le sang (antidiabétiques, p. ex. des dérivés de l'insuline et sulfamide).

Lorsque la combinaison Ramipril/Hydrochlorothiazide est administrée simultanément avec de l'acide acétyl salicylique ou l'indométacine, une atténuation de l'effet antihypertenseur et une insuffisance rénale aiguë peuvent se produire. Ramipril / Hydrochlorothiazide peut potentialiser les effets de l'alcool.

#### SURDOSAGE :

Le surdosage peut causer une diurèse persistante, vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, troubles électrolytiques, arythmies cardiaques, troubles de la conscience jusqu'au coma et convulsions cérébrales), bradycardie, insuffisance rénale, parésie et iléus paralytique. On doit instaurer un traitement symptomatique de soutien.

Détoxification primaire, par exemple, administration des adsorbants peut être envisagée. En cas d'hypotension, administration des agonistes adrénergiques-1  $\alpha$  (p. ex. la norépinéphrine, la dopamine) ou de l'angiotensine II (angiotensinamide), il faut en plus rétablir la volémie.

#### STOCKAGE :

Conserver dans un endroit frais et sec.

Protéger de la lumière et de l'humidité.

Tenir hors de portée des enfants.

DERNIER DATE DE RÉVISION: 10/2021

Fabriqué par :  
**GENERIC HEALTHCARE PVT. LTD.**  
29A, Shivaji Nagar, Pune-411005.  
INDIA  
export@ghpl.co  
© Marque déposée

16/0417