

INDIVAN HCT –

INDIVAN HCT FORTE®



Comprimidos de 80/12.5 mg
Comprimidos de 80/25 mg
caja por 30



NUESTRA EXPERIENCIA ES VIDA

El telmisartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II y está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Al igual que los otros antagonistas del receptor de la angiotensina II, el telmisartán no afecta de forma significativa la glucemia o el metabolismo de los lípidos.

COMPOSICIÓN

Indivan comprimidos contiene 40 mg de telmisartán. Indivan Forte comprimidos contiene 80 mg de telmisartán

FARMACODINÁMICA

El telmisartán es un antagonista de la angiotensina II y actúa especialmente en el receptor AT1, con una afinidad de 3000 veces para el receptor AT1, que para el receptor AT2. La unión es de larga duración. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y todavía medible hasta las 48 horas.

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un rol muy importante en la fisiopatología de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor, además estimula la síntesis y liberación de aldosterona, produce estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El telmisartán bloquea los efectos de la angiotensina II, con lo cual disminuye la resistencia vascular periférica, sin un marcado cambio de la frecuencia cardíaca.

Debido a que el telmisartán no bloquea la ECA, tampoco inhibe la degradación de la bradicinina; la administración de telmisartán en pacientes hipertensos no produce cambios significativos en los electrolitos séricos, ni en los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, glucosa o ácido úrico y parece no afectar el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, la resistencia renovascular o el aclaramiento de creatinina en pacientes hipertensos.

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 0.5 – 1 horas y el inicio de la actividad antihipertensiva se produce a las 3 horas de la administración de una dosis oral única. La biodisponibilidad es dependiente de la dosis; después de la administración de 40 mg y 160 mg, la biodisponibilidad es de aproximadamente 42 % y 58 % respectivamente, la misma que puede reducirse cuando se administra conjuntamente con los alimentos. Tiene una vida media de eliminación de 24 horas y el telmisartán se une a las proteínas plasmáticas en un alto porcentaje (> 99.5 %); se metaboliza a nivel hepático por conjugación para formar un acil-glucoronido inactivo. Un 97 % de la dosis administrada se elimina en forma inalterada por las heces y cantidades pequeñas por la orina (< 1 % de la dosis).

INDICACIONES

La principal indicación es el tratamiento de la hipertensión arterial en monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Prevención cardiovascular. Reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (historia de enfermedad coronaria, ictus o enfermedad cardiovascular periférica y en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, con

evidencia de lesión en órganos diana.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, segundo o tercer trimestre de embarazo, lactancia, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar, colestasis y trastornos obstructivos de las vías biliares, alteración renal grave y pacientes en diálisis.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El telmisartán se debe administrar con precaución en pacientes con hipovolemia, incluidos los pacientes que reciben altas dosis de diuréticos, debido a un aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Se debe utilizar con precaución en pacientes cuya función renal depende principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como, por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El telmisartán se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos que tienen obstrucción biliar, presentan concentraciones plasmáticas de telmisartán más altas en comparación con pacientes con función hepática normal, por lo cual en estos pacientes se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de telmisartán y luego ajustar la dosis hasta alcanzar los objetivos clínicos.

Embarazo: el telmisartán es categoría D y no se debe usar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales. Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona se han asociado con lesiones fetales y neonatales cuando son administrados a mujeres embarazadas; entre los efectos están: hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte.

También se ha descrito oligohidramnios, que se atribuye a la disminución de la función renal fetal y está asociado con contracturas de las extremidades fetales, deformación craneofacial, y un desarrollo pulmonar hipoplásico. Los efectos sobre la morbilidad y mortalidad fetal/neonatal no parecen ser el resultado de la exposición al fármaco limitada al primer trimestre del embarazo. Sin embargo, una vez que se detecta el embarazo, se debe hacer todo lo posible para interrumpir el tratamiento con telmisartán. En raras ocasiones, cuando no hay alternativa a un antagonista del receptor de angiotensina II, las madres deben ser informadas sobre los riesgos potenciales para sus fetos, y deben realizarse ecografías para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, el telmisartán debe interrumpirse. **Lactancia:** se desconoce si el telmisartán se excreta por la leche materna, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con telmisartán. **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad del telmisartán en niños.

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que reducen la presión arterial, el telmisartán puede aumentar los efectos hipotensores, por lo tanto, el telmisartán se debe usar con precaución antes de la cirugía.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración concomitante de telmisartán y digoxina puede provocar un aumento de la concentración plasmática de digoxina, por lo que se recomienda que las concentraciones séricas de digoxina sean monitorizadas al inicio, durante el ajuste de la dosis o la interrupción del telmisartán.

El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes diuréticos o antihipertensivos si se administran de forma conjunta; este efecto aditivo puede ser deseable, pero se debe ajustar la dosis.

El uso concomitante de telmisartán con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio o sustitutos de sal que contiene potasio, puede conducir a una hiperkalemia.

No se observan interacciones clínicamente significativas cuando se administra telmisartán juntamente con acetaminofén, amlodipina, hidroclorotiazida o ibuprofeno.

EFFECTOS ADVERSOS

El telmisartán generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas son generalmente leves y transitorias y en pocas ocasiones han determinado la suspensión del tratamiento.

Los siguientes efectos indeseables ocurrieron en 1 % o más de los pacientes tratados con telmisartán y con una frecuencia mayor que en los pacientes tratados con placebo: infección del tracto respiratorio superior, dolor de espalda, sinusitis, diarrea, mareos y faringitis. La incidencia de tos es menor con el uso de telmisartán que con los inhibidores de la ECA.

Se ha reportado raramente angioedema (hinchazón de cara, labios, faringe y/o lengua) con el uso de telmisartán.

Se han reportado en raras ocasiones enzimas hepáticas elevadas, reacciones cutáneas que incluyen erupción cutánea, dermatitis eczema y prurito.

POSOLÓGIA

Adultos: la dosis de inicio es 40 mg por vía oral una vez al día, a menos que el paciente presente depleción de volumen, en esas condiciones se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg por vía oral una vez al día. El intervalo de dosificación es de 20 – 80 mg por vía oral una vez al día. La máxima reducción de la presión arterial se presenta generalmente después de 4 semanas. Si la presión arterial no se controla sólo con el telmisartán, se puede añadir un diurético, como la hidroclorotiazida.

Ancianos: no es necesario hacer ajustes de dosis.

Niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad del medicamento.

PRESENTACIONES COMERCIALES

Indivan comprimidos de 40 mg, caja por 30. Indivan Forte comprimidos de 80 mg por 30



1. Estudio en Renangio

INTRODUCCIÓN

Telmisartán, un antagonista del receptor de la angiotensina II (AII) de tipo I (AT1) altamente selectivo, está aprobado para el tratamiento de la hipertensión, tanto como monoterapia como en combinación con otros antihipertensivos. La larga semivida de eliminación del Telmisartán garantiza que el medicamento proporciona reducciones efectivas en la tensión arterial (TA) durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas.

La amplia evidencia de ensayos clínicos bien diseñados y el marco de la práctica clínica indican que el Telmisartán, tanto en monoterapia como en combinación con otros antihipertensivos, brinda una efectividad antihipertensiva a largo plazo y que es bien tolerado en un amplio espectro de pacientes hipertensos, incluyendo a ancianos y a los que conviven con diabetes mellitus tipo 2, con síndrome metabólico y/o con insuficiencia renal. Particularmente, el control de la TA se mantiene a lo largo del intervalo de dosificación de 24 horas, inclusive durante las últimas 6 horas de este período. Independiente a este efecto sobre la TA, el Telmisartán muestra efectos favorables sobre la resistencia a la insulina, los niveles lipídicos, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y sobre la función renal. La eficacia antihipertensiva constante durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas y el efecto sostenido de disminución de la TA a largo plazo, en combinación con su favorable perfil de tolerabilidad, significa que el Telmisartán es una opción valiosa de primera línea para el tratamiento de la hipertensión idiopática.

Telmisartán es un antagonista altamente selectivo, competitivo no peptídico del receptor AT1 de la AII, el principal efector del sistema renina - angiotensina - aldosterona. Las propiedades del medicamento no tienen afinidad por el AT2 ni por otros receptores. En voluntarios normotensos, 20 a 80 mg de Telmisartán administrados una vez al día atenuaron, en función de la dosis, los aumentos inducidos por la AII en la TA diastólica (TAD) y en la TA sistólica (TAS). Cuatro horas después del tratamiento se detectaron aumentos máximos dependientes de la dosis en los niveles plasmáticos de la AII y de la renina activa. A dosis de 20 a 80 mg, el Telmisartán inhibió en > 25 % la respuesta a estímulos repetidos de la AII durante 26,9 a 40,5 horas, respectivamente.

TELMISARTÁN

Telmisartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II utilizado en el tratamiento de la hipertensión.

Farmacodinámica

Mecanismo de acción:

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, peptidil-dipeptidasa A). La angiotensina II es el principal vasotensor del sistema renina - angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de la aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El Telmisartán inhibe los efectos vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante la inhibición selectiva de la unión de la angiotensina II al receptor AT1 en varios tejidos como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Por lo tanto, su acción es independiente de las vías de la síntesis de la angiotensina II.

Existe también un receptor AT2 que se encuentra en muchos tejidos, pero el AT2 no es conocido por estar relacionado con la homeostasis cardiovascular. el Telmisartán tiene una afinidad mucho mayor (> 3000 veces) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.



La inhibición del sistema renina - angiotensina con inhibidores de la ECA, que inhiben la biosíntesis de la angiotensina II a partir de la angiotensina I, es ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión. Los inhibidores de la ECA también inhiben la degradación de la bradiquinina, una reacción también catalizada por la ECA. Debido a que el Telmisartán no inhibe la ECA (peptidil-dipeptidasa A), este no afecta la respuesta de la bradiquinina. Aún se desconoce si esta diferencia tiene importancia clínica. El Telmisartán no se une ni inhibe a otros receptores hormonales ni a los canales de iones de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

El antagonismo del receptor de la angiotensina II inhibe la retroalimentación reguladora negativa de la angiotensina II en la secreción de renina, pero el aumento resultante de la actividad de la renina en plasma y de los niveles de angiotensina II circulante no superan el efecto del Telmisartán en la tensión arterial.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La absorción del Telmisartán es rápida aunque la cantidad que se absorbe varía. La biodisponibilidad media absoluta del Telmisartán es de cerca del 50 %. Cuando el Telmisartán se toma con la comida, la reducción en el área bajo la curva de la concentración plasmática versus el tiempo ($ABC_{0-\infty}$) del Telmisartán varía desde aproximadamente 6 % (dosis de 40 mg) hasta aproximadamente 19 % (dosis de 160 mg). A las 3 horas luego de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares tanto si el Telmisartán se ingirió con la comida como si se ingirió sin ella.

Distribución

El Telmisartán se une muy bien a la proteína plasmática (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glicoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución en equilibrio (V_{deq}) aparente medio es 500l aproximadamente.

Metabolismo

El Telmisartán se metaboliza mediante conjugación para el glucurónido del compuesto original. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

Eliminación

El Telmisartán se caracteriza por una farmacocinética de desintegración biexponencial con una semivida de eliminación terminal de > 20 horas. La concentración máxima en plasma (C_{max}) y, en menor medida, el área bajo la curva de la concentración plasmática versus el tiempo (ABC), aumentan de forma no proporcional con la dosis. No hay evidencias de una acumulación clínicamente importante del Telmisartán tomado a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron mayores en las mujeres que en los hombres, sin influencia relevante en la efectividad. Después de la administración oral (e intravenosa), el Telmisartán se excreta casi exclusivamente por las heces, principalmente como un compuesto sin alteraciones. La excreción urinaria acumulada es < 1 % de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cl_{tot} - *por sus siglas en inglés*) es alto (1000 ml/min aproximadamente) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (cerca de 1500 ml/min).

ASPECTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Determinar la bioequivalencia entre las dos formulaciones, es decir, comprimidos orales de Telmisartán 80 mg fabricados por MSN Laboratories Private Limited, India (Prueba) y MICARDIS® 80 mg comprimidos con 80 mg de Telmisartán de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. EUA (Referencia) luego de la dosis única de un comprimido tanto de la formulación de prueba como de la formulación de referencia en individuos hombres, adultos, sanos, en ayunas.

Supervisar la seguridad de los participantes en este estudio de bioequivalencia de comprimidos orales de Telmisartán fabricados por MSN Laboratories Private Limited, India (Prueba) y MICARDIS® 80 mg comprimidos con 80 mg de Telmisartán de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. EUA (Referencia), determinada por medio de la bioquímica clínica, la evaluación física y la supervisión de los efectos secundarios y de los efectos secundarios graves (AE/SAE - *por sus siglas en inglés*).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Un estudio de bioequivalencia abierto, aleatorizado, de dosis única, de dos tratamientos, dos secuencias, cruzado de dos vías en individuos hombres, adultos, sanos, en ayunas.

El estudio de bioequivalencia de llevó a cabo en las instalaciones de la unidad de farmacología clínica de Lifesan Clinical Research, Centaur House, Near Hotel Grand Hyatt, Santacruz (East), Mumbai – 400 055, India.

Los voluntarios recibirán el producto de prueba o el de referencia de Telmisartán 80 mg comprimidos en cada período basado en el programa estadístico en SAS® (versión 9.2). En general se recomienda que la biodisponibilidad se evalúe en individuos de ambos sexos. Sin embargo, el objetivo de este estudio no es la investigación de la farmacocinética de diferentes medicamentos sino la comparación de los perfiles farmacocinéticos de las entidades farmacológicas en sí mismas. Como, por un lado, el grupo de individuos objeto de investigación debe ser tan homogéneo como sea posible y, por otro lado, una interacción entre los productos galénicos (en este caso, el Telmisartán) y el género del individuo es altamente improbable, solo se incluirán los individuos de la población masculina. Además, se elimina el riesgo del potencial embarazo de las mujeres.

Se solicitará que un número suficiente de voluntarios se presente en las instalaciones con el fin de garantizar que 32 hombres adultos reciban la dosis en los dos períodos del estudio. Treinta y dos (32) individuos completaron ambos períodos del estudio.



Posología y duración del tratamiento

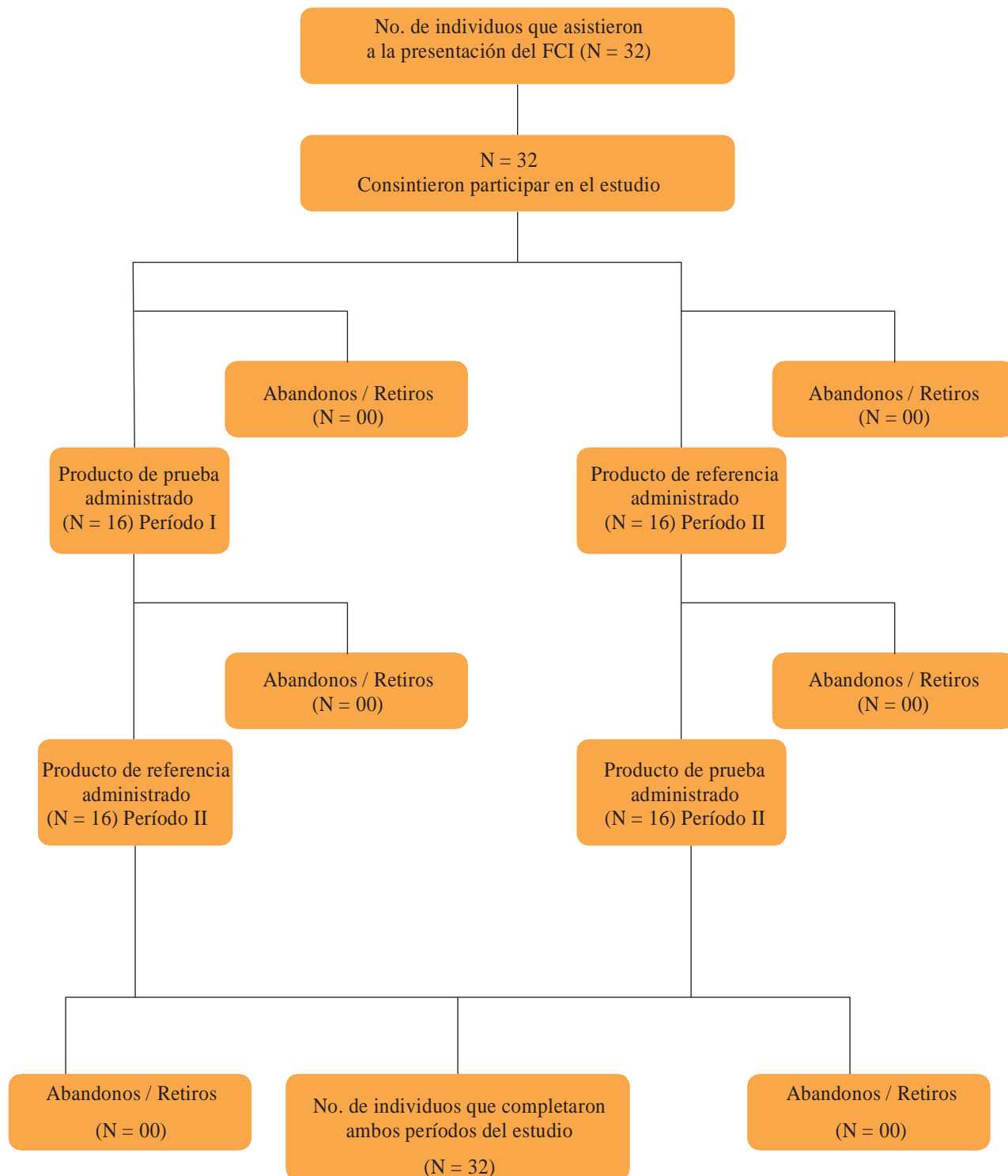
Luego de un ayuno nocturno de al menos 11 horas, se le administrará al individuo la formulación de prueba o la de referencia con 240 ml de agua potable. La duración total del estudio, desde la admisión para el período I hasta la evaluación de seguridad posterior al estudio, es de 15 días. Habrá un período de reposo farmacológico de al menos 10 días entre los períodos.

Evaluación de los signos vitales

Se midieron y se registraron los signos vitales de tensión arterial en sedestación, de pulso radial y de temperatura radial después de la admisión, antes de la administración de la dosis y a las 1,00; 2,00; 5,00; 9,00; 13,00; 25,00; 31,00; 37,00; 48,00 y 72,00 horas después de la administración del medicamento del estudio (en $\pm 2,00$ horas) en ambos períodos del estudio.

Individuos

Planificados para completar el estudio	:	32
Incluidos y aleatorizados	:	32
Abandonos	:	00
Retiros	:	00
Completados según el protocolo	:	32
Analizados, farmacocinética y estadística	:	El análisis farmacocinético y estadístico se realizó en los datos de 32 individuos.





Disposición de los individuos

Criterios para la inclusión de los individuos:

1. Hombres voluntarios, asiáticos, sanos con edades entre 18 y 45 años.
2. El índice de masa corporal (IMC) debe estar entre 18,0 y 25,0 kg/m².
3. Voluntariamente dispuesto y apto para dar su consentimiento informado escrito y firmado antes de participar en el estudio.
4. Disponibilidad para el período completo del estudio y disposición de cumplir el protocolo y los requerimientos del estudio.
5. Voluntario dispuesto a someterse a las evaluaciones físicas previas y posteriores al estudio y a las investigaciones de laboratorio.
6. No padecer alguna enfermedad importante o tener valores de laboratorio anormales sin relevancia clínica en la evaluación de laboratorio, antecedentes médicos o evaluación física durante la exploración selectiva.
7. El ECG de 12 derivaciones en decúbito supino en posición de descanso y los signos vitales están dentro de los límites normales o muestran alteraciones que el investigador considera que no son de importancia clínica.
8. Voluntario con resultados normales en la radiografía de tórax o con resultados que no tienen correlación clínica.
9. Los voluntarios deben ser no fumadores en la actualidad (haber dejado de fumar al menos 3 años antes de la exploración selectiva).
10. No haber consumido alcohol al menos 48 horas antes del estudio, comprobado mediante una alcoholimetría negativa y estar de acuerdo en no consumir ninguna cantidad de alcohol durante la conducción del estudio.
11. Prueba de orina con resultado negativo para la drogadicción (anfetaminas, barbitúricos, tetrahidrocannabinoides, morfina, cocaína, benzodiazepinas).
12. Voluntario que no ha consumido toronja o jugo de toronja en las 48 horas del estudio.

Criterios para la exclusión de los individuos:

1. Antecedentes de alergia o hipersensibilidad al Telmisartán o antecedentes de alguna hipersensibilidad o intolerancia farmacológica que, a criterio del investigador, comprometería la seguridad del individuo o del estudio.
2. Antecedentes, signos o síntomas de hipertensión.
3. Antecedentes de enfermedades hepáticas o de insuficiencia hepática en el último año.
4. Transaminasas séricas (SGOT/SGPT) o fosfatasa alcalina elevadas (al menos 1,5 veces del rango normal superior).
5. Antecedentes de manía o de hipomanía.
6. Enfermedad grave, no controlada (incluyendo trastornos psicológicos) que probablemente interfiera con el estudio y/o que probablemente produzca la muerte durante el estudio.
7. Participación en otro estudio clínico o en un programa de donación de sangre o haber tenido una pérdida de sangre mayor a 350 ml (incluyendo la cantidad a ser extraída durante el estudio) en los últimos 90 días.
8. Insuficiencia renal (creatinina sérica mayor al doble de > 3 mg/dl).

9. Caso conocido de infección con VIH, hepatitis B o C.
10. Caso conocido de infección con VDRL.
11. Cualquier alteración clínicamente relevante (a ser determinada por el investigador) luego de la revisión de los datos de laboratorio de la exploración selectiva y de la evaluación física completa.
12. Alteraciones en los signos vitales (tensión arterial sistólica en decúbito supino por debajo de 100 o por encima de 140 mm Hg o tensión arterial diastólica por debajo de 60 o por encima de 100 mm Hg, o frecuencia cardíaca por debajo de 50 lpm o por encima de 120 lpm) al momento de la exploración selectiva y al momento de la evaluación física previa a la admisión.
13. Cualquier otra condición clínica que pueda afectar la absorción, la distribución, la biotransformación o la eliminación del medicamento de estudio.
14. Haber consumido medicaciones de venta libre (OTC - *por sus siglas en inglés*) o de prescripción, incluyendo antihipertensivos, medicamentos que afecten la actividad enzimática o cualquier medicación sistémica en los 07 días previos al estudio. (Sin embargo, se puede permitir el paracetamol hasta 03 días antes del inicio del estudio).
15. Tener antecedentes de toxicomanía en los últimos 05 días.
16. Consumo de derivados que contengan xantina (café, té, bebidas de cola, chocolate) en las 48 horas previas al ingreso y jugo de toronja o de naranja antes de las 48 horas del ingreso.
17. Hábito de masticar o de inhalar productos que contengan nicotina.

Retiro de voluntarios:

Los siguientes motivos pueden llevar a suspender al individuo del estudio.

1. Solicitud del individuo (retiro del consentimiento) especificando o no el motivo.
2. Falta de cumplimiento de los requerimientos del estudio.
3. Insubordinación al régimen del estudio.
4. Un efecto secundario o un efecto secundario grave.
5. Cualquier condición o circunstancia que impida la segunda administración a criterio del investigador (no estar apto para la administración de la dosis en el Período II).

En caso de suspensión prematura del tratamiento, se deben llevar a cabo los siguientes procedimientos:

- El investigador hará una nota en el FIC de los individuos acerca del motivo de su exclusión.
- Si el individuo puede asistir a una consulta para la evaluación final según el protocolo, esta se debería realizar de acuerdo con el procedimiento de los investigadores.
- Si el individuo no puede asistir a la consulta personalmente, se hará un intento para establecer contacto con el individuo a través de cualquier forma posible de comunicación. En caso que no se pueda establecer el contacto, luego de repetidos intentos, el investigador cesará todas las actividades en el último momento de contacto.



TELMISARTÁN 80 MG COMPRIMIDOS RESUMEN DE LA BIOEQUIVALENCIA

Producto de prueba	:	Telmisartán 80 mg comprimidos
Fabricado por	:	MSN Laboratories Private Limited
Producto de Referencia	:	MICARDIS® (Telmisartán) 80 mg comprimidos
Fabricado por	:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, EUA
Centro biológico	:	Lifesan Clinical research, Mumbai.
Estudio No.	:	LBS-012-11
Número de individuos	:	32 individuos

Resultados farmacocinéticos: La evaluación de bioequivalencia se basó en intervalos de confianza de 90 % del cociente de las medias geométricas de la formulación de prueba / la de referencia para los valores con transformación logarítmica de los parámetros objetivo principales (ABC_{0-Inf} , ABC_{0-t} , y C_{max}) del Telmisartán.

Los cocientes de las MMC (90 % CI) de la formulación de prueba entre la de referencia (P/R) de Telmisartán fueron 95,98 % (78,43 % a 117,46 %) para la C_{max} con transformación logarítmica; 105,12 % (97,98 % a 112,79 %) para la ABC_{0-t} con transformación logarítmica; y 105,80 % (98,59 % a 113,53 %) para la ABC_{0-Inf} con transformación logarítmica. Los Cv entre los individuos para LnC_{max} , $LnABC_{0-t}$ y $LnABC_{0-Inf}$ fueron 50,42 %, 16,71 % y 16,74 % respectivamente.

ANOVA – Coeficientes logarítmicos de la variación de los cocientes entre individuos

Parámetro farmacocinético	Comparación	Razón calculada de la MMC	IC 90 % Inferior	IC 90 % Superior	CV % Entre individuos
LnC_{max}	P vs. R	95,98	78,43	117,46	50,42
$LnABC_{0-t}$	P vs. R	105,12	97,98	112,79	16,71
$LnABC_{0-Inf}$	P vs. R	105,80	98,59	113,53	16,74

Así, se demostró que la formulación de “Prueba”, es decir, comprimidos orales de Telmisartán 80 mg comprimidos fabricados por MSN Laboratories Private Limited., India y la formulación de “Referencia”, es decir, MICARDIS® comprimidos con Telmisartán 80 mg comprimidos fabricados por **Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, EUA**, mostraron bioequivalencia en la velocidad (C_{max}) y en el grado de absorción (ABC_{0-Inf} , ABC_{0-t}) después de la administración de una dosis única. Y, por lo tanto, el producto de prueba cumple con los criterios de bioequivalencia del producto de referencia de conformidad con las directrices sanitarias de la **CDSCO**.

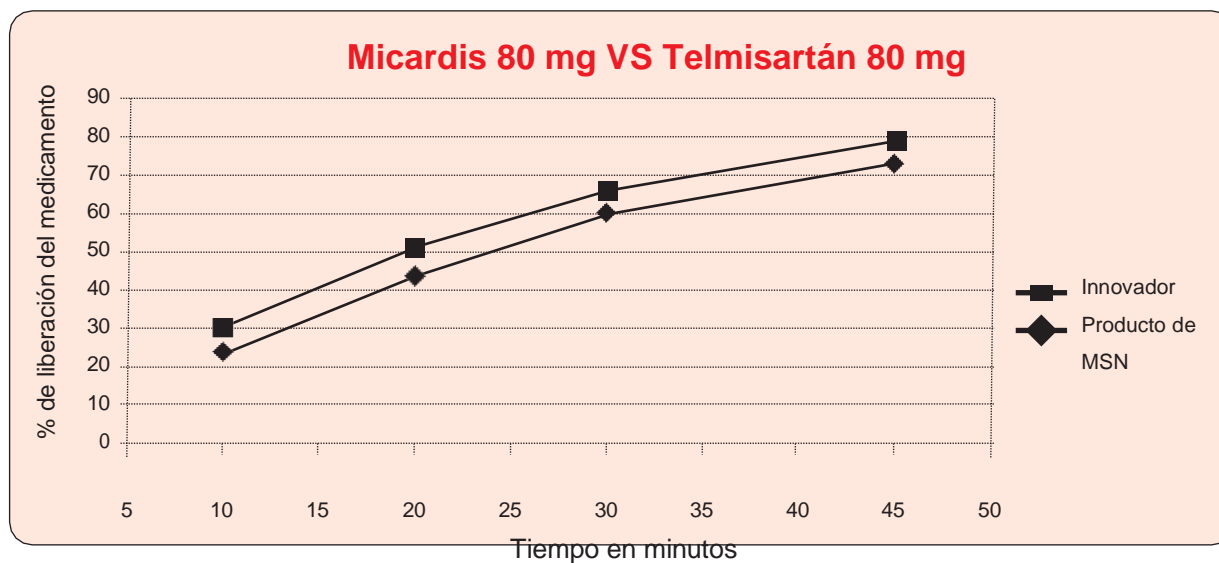
"Perfil de disolución de Telmisartán"

1. Perfil de disolución comparado con el producto innovador de 80 mg

Perfil de disolución comparado con MSN Telmisartán comprimidos 80 mg con Micardis comprimidos 80 mg

Cálculo estadístico para los valores de F2:

No. de valores	4			
Tiempo (Minutos)	Valor de Rt (Innovador)	Valor de Pt (MSN)	Rt-Pt	(Rt-Pt) X (Rt-Pt)
10	29,9	23,7	6,2	38,44
20	51,0	43,9	7,1	50,41
30	65,7	60,2	5,5	30,25
45	78,6	72,9	5,7	32,49
Total	225,2	200,7	24,5	151,59
Media de la suma de los cuadrados				37,90
Factor 1				38,90
Factor 2				0,16
Valor de F2				60



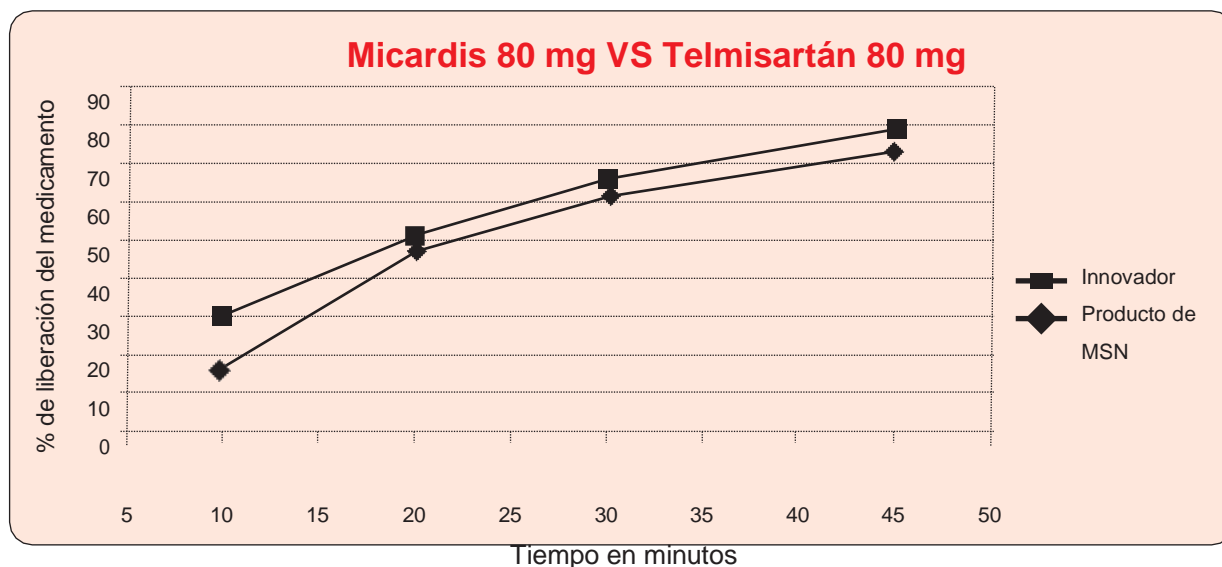


1. Perfil de disolución comparado con el producto innovador de 80 mg

Perfil de disolución comparado con MSN Telmisartán comprimidos 80 mg con Micardis comprimidos 80 mg

Cálculo estadístico para los valores de F2:

No. de valores	4			
Tiempo (Minutos)	Valor de Rt (Innovador)	Valor de Pt (MSN)	Rt-Pt	(Rt-Pt) X (Rt-Pt)
10	29,9	17,9	12	144,00
20	51,0	47,4	3,6	12,96
30	65,7	62,0	3,7	13,69
45	78,6	70,4	8,2	67,24
Total	225,2	197,7	27,5	237,89
Media de la suma de los cuadrados				59,47
Factor 1				60,47
Factor 2				0,13
Valor de F2				55



1. Estudio en Renangio Plus

INTRODUCCIÓN

La hipertensión usualmente acompaña a otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de morbilidades asociadas como la obesidad, la nefropatía crónica, la diabetes mellitus (DM) y la cardiopatía. En estos pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular, el tratamiento temprano de la hipertensión para lograr los objetivos de tensión arterial (TA) puede ser particularmente importante para contribuir a la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Cerca de tres cuartos de los pacientes hipertensos requerirán un tratamiento combinado para alcanzar los objetivos de TA recomendados por las pautas. En pacientes de alto riesgo hipertensivo, el uso inicial de un tratamiento combinado puede facilitar el logro de los objetivos de TA y puede ayudar a disminuir el riesgo de daño de los órganos diana, esto apoya a una estrategia dirigida a combinar antihipertensivos con mecanismos complementarios de acción. La combinación de un bloqueador del receptor de la angiotensina II (BRA) más un diurético tiazídico está avalada por las pautas internacionales para la hipertensión. En la actualidad, el Telmisartán es el único bloqueador del receptor de la angiotensina II aprobado para la reducción de la morbilidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con ECV aterotrombótica manifiesta (antecedente de accidente cerebrovascular debido a una cardiopatía coronaria (CPC), o de arteriopatía periférica) o diabetes mellitus tipo 2 con daño documentado a un órgano diana.

Diversas directrices recomiendan las combinaciones de bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA) y diuréticos tiazídicos. La mayoría de los pacientes hipertensos requieren dos o más medicamentos para lograr su objetivo de tensión arterial (TA). De hecho, estudios clínicos de gran escala han demostrado que con frecuencia se añaden diuréticos tiazídicos y/o antagonistas del calcio a los BRA para lograr un control adecuado de la TA.

Aunque un mejor control de la TA se relaciona con unos beneficios clínicos notables con respecto a la protección cardiovascular y renal, muchos pacientes aún muestran una TA más elevada después de un tratamiento con BRA de dosis alta o con BRA/hidroclorotiazida (HCTZ) de dosis media.

TELMISARTÁN E HIDROCLOROTIAZIDA

Farmacodinámica

Mecanismo de acción:

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, peptidil-dipeptidasa A). La angiotensina II es el principal vasotensor del sistema renina - angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de la aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. El Telmisartán inhibe los efectos vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II mediante la inhibición selectiva de la unión de la angiotensina II al receptor AT1 en varios tejidos como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Por lo tanto, su acción es independiente de las vías de la síntesis de la angiotensina II.

Existe también un receptor AT2 que se encuentra en muchos tejidos, pero el AT2 no es conocido por estar relacionado con la homeostasis cardiovascular. El Telmisartán tiene una afinidad mucho mayor (> 3000 veces) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.

La inhibición del sistema renina - angiotensina con inhibidores de la ECA, que inhiben la biosíntesis de la angiotensina II a partir de la angiotensina I, es ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión. Los inhibidores de la ECA también inhiben la degradación de la bradiquinina, una reacción también catalizada por la ECA. Debido a que el Telmisartán no inhibe la ECA (peptidil-dipeptidasa A), este no afecta la respuesta de la bradiquinina. Aún se desconoce si esta diferencia tiene importancia clínica. El Telmisartán no se une ni inhibe a otros receptores hormonales ni a los canales de iones de importancia conocida en la regulación cardiovascular.



El antagonismo del receptor de la angiotensina II inhibe la retroalimentación reguladora negativa de la angiotensina II en la secreción de renina, pero el aumento resultante de la actividad de la renina en plasma y de los niveles de angiotensina II circulante no superan el efecto del Telmisartán en la tensión arterial. La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Las tiazidas influyen en los mecanismos tubulares renales de la reabsorción electrolítica, incrementando directamente la eliminación de la sal sódica y del cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. De forma indirecta, la acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con aumentos consecuentes en la actividad de la renina en el plasma, aumentos en la secreción de aldosterona, aumentos en la pérdida de potasio en la orina, y disminuciones en el potasio sérico. La unión renina - aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto la administración conjunta de un antagonista del receptor de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio relacionada con estos diuréticos.

No se comprende totalmente el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas.

Farmacocinética

Absorción

Telmisartán: Luego de la administración oral, las concentraciones máximas del Telmisartán se alcanzan a las 0,5 - 1,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de Telmisartán a 40 mg y a 160 mg fue 42 % y 58 %, respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad del Telmisartán con una reducción del área bajo la curva de la curva de concentración plasmática tiempo (ABC) de aproximadamente 6 % con un comprimido de 40 mg y de aproximadamente 19 % después de una dosis de 160 mg. Para las 3 horas después de la administración las concentraciones en plasma son similares si el Telmisartán se administra en ayunas o con comida. No se espera que la pequeña reducción en el ABC produzca una reducción en la efectividad terapéutica. La farmacocinética del Telmisartán administrado por vía oral es no lineal en dosis de 20 a 160 mg con incrementos mayores que proporcionales de las concentraciones plasmáticas (Cmax y ABC) con dosis crecientes. El Telmisartán no se acumula significativamente en el plasma en la administración repetida.

Hidroclorotiazida:

Luego de la administración oral de Micardis HCT las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan en 1,0 a 3,0 horas aproximadamente después de la administración de la dosis. Con base en la eliminación renal acumulada de hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue de cerca de 60 %.

Distribución

El Telmisartán se une muy bien a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glicoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente para el Telmisartán es 500 litros aproximadamente, indicando una unión tisular adicional.

La hidroclorotiazida se une a la proteína en 68 % en el plasma y su volumen aparente de distribución es 0,83 a 1,141 / kg.

Metabolismo

El Telmisartán se metaboliza mediante conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que ha sido identificado en el ser humano. Después de una dosis única de Telmisartán marcado con ¹⁴C, el glucurónido representa aproximadamente 11 % de la radioactividad media en el plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no participan en el metabolismo del Telmisartán.

La hidroclorotiazida no se metaboliza en el hombre.

Eliminación

Telmisartán: Luego de la administración intravenosa o de la oral de Telmisartán marcado con 14C la mayor parte de la dosis administrada (> 97 %) se eliminó en las heces mediante la eliminación biliar. En la orina solo se encontraron cantidades mínimas. El aclaramiento plasmático total del Telmisartán después de la administración oral es > 1500 ml/min. La semivida de eliminación terminal fue > 20 horas.

La hidroclorotiazida se elimina casi completamente en la orina como una sustancia inalterada. Cerca de 60 % de la dosis oral se elimina en 48 horas. El aclaramiento renal es de uno 250 a 300 ml/min. La semivida de eliminación terminal de la hidroclorotiazida es 10 a 15 horas.

ASPECTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Determinar la bioequivalencia entre dos formulaciones, es decir, comprimidos orales de dosis fija combinada (DFC) de Telmisartán 80 mg + hidroclorotiazida 25 mg comprimidos fabricados por MSN Laboratories Private Limited, India (Prueba) y MICARDIS HCT 80 mg comprimidos con DFC de Telmisartán 80 mg + HCTZ 25 mg distribuido por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 06877 EUA (Referencia) luego de una dosis única de un comprimido de las formulaciones de prueba y de referencia en hombres adultos, sanos, en ayunas.

Supervisar la seguridad de los participantes en este estudio de bioequivalencia de comprimidos orales de DFC de Telmisartán 80 mg + hidroclorotiazida 25 mg comprimidos fabricados por MSN Laboratories Private Limited, India (Prueba) y MICARDIS HCT 80 mg comprimidos con DFC de Telmisartán 80 mg + HCTZ 25 mg distribuido por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 06877 EUA (Referencia), determinada por medio de la bioquímica clínica, la evaluación física y la supervisión de los efectos secundarios y de los efectos secundarios graves (AE/SAE - por sus siglas en inglés).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Un estudio de bioequivalencia abierto, equilibrado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos períodos, dos secuencias, enmascarado para el analista, de dosis única, cruzado en individuos hombres, adultos, sanos, en ayunas.

El estudio de bioequivalencia se llevó a cabo en las instalaciones de la unidad de farmacología clínica de Drug Monitoring research Institute, R-374, MIDC, TTC industrial area, Rabale, Navi Mumbai – 400 701, India.

Los voluntarios recibirán el producto de prueba o el de referencia de Telmisartán 80 mg + hidroclorotiazida 25 mg comprimidos en cada período basado en el programa estadístico en SAS® (versión 9.2). En general se recomienda que la biodisponibilidad se evalúe en individuos de ambos sexos. Sin embargo, el objetivo de este estudio no es la investigación de la farmacocinética de diferentes medicamentos sino la comparación de los perfiles farmacocinéticos de las entidades farmacológicas en sí mismas. Como, por un lado, el grupo de individuos objeto de investigación debe ser tan homogéneo como sea posible y, por otro lado, una interacción entre los productos galénicos (en este caso, el Telmisartán y la hidroclorotiazida) y el género del individuo es altamente improbable, solo se incluirán los individuos de la población masculina. Además, se elimina el riesgo del potencial embarazo de las mujeres.

Se solicitará que un número suficiente de voluntarios se presente en las instalaciones con el fin de garantizar que 48 hombres adultos reciban la dosis en los dos períodos del estudio. Cuarenta y seis (46) individuos completaron ambos períodos del estudio.



Posología y duración del tratamiento

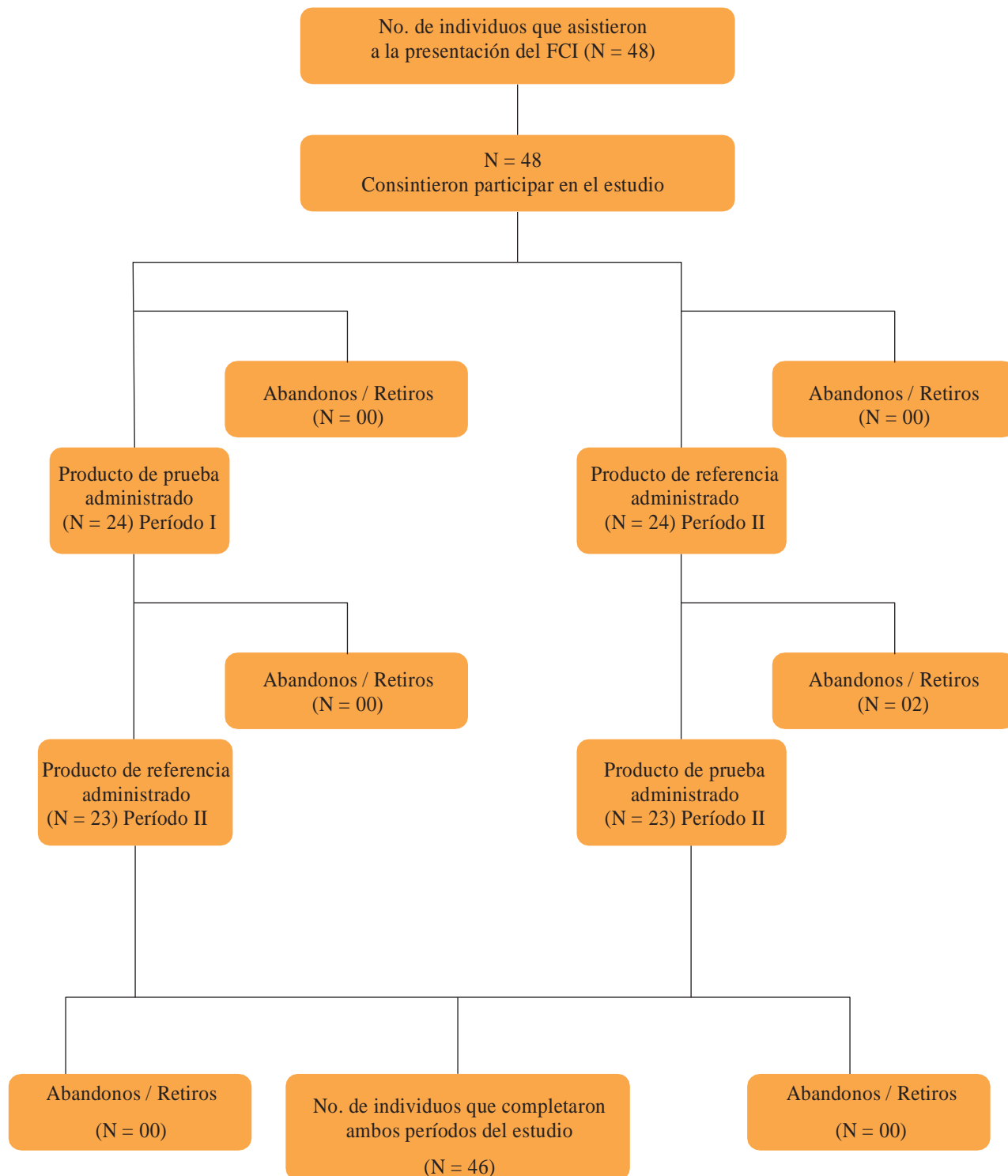
Luego de un ayuno nocturno de al menos 11 horas, se le administrará al individuo la formulación de prueba o la de referencia con 240 ml de agua potable. La duración total del estudio, desde la admisión para el período I hasta la evaluación de seguridad posterior al estudio, es de 15 días. Habrá un período de reposo farmacológico de al menos 10 días entre los períodos.

Evaluación de los signos vitales

Se midieron y se registraron los signos vitales de tensión arterial en sedestación, de pulso radial y de temperatura radial después de la admisión, antes de la administración de la dosis y a las 1,00; 2,00; 5,00; 11,00 y 16,00 horas después de la administración del medicamento del estudio (en \pm 2,00 horas) en ambos períodos del estudio.

Individuos

Planificados para completar el estudio	:	48
Incluidos y aleatorizados	:	48
Abandonos	:	02
Retiros	:	00
Completados según el protocolo	:	46
Analizados, farmacocinética y estadística	:	El análisis farmacocinético y estadístico se realizó en los datos de 46 individuos.





Disposición de los individuos

Criterios para la inclusión de los individuos:

Los individuos con los siguientes criterios se incluirán en el estudio:

1. Personas sanas con edades entre 18 y 45 años (ambos inclusive).
2. Sin embarazo ni amamantando (para las mujeres).
3. Índice de masa corporal de $\geq 18,5$ a $\leq 25,0$ kg/m².
4. Ausencia de enfermedad significativa o de valores de laboratorio anormales clínicamente significativos o evaluación de laboratorio, antecedentes médicos o evaluación física.
5. Tener un ECG de 12 derivaciones normal o uno con alteraciones que se consideren clínicamente insignificantes.
6. Voluntad para dar su consentimiento informado escrito para participar en el estudio, capacidad de comprender la naturaleza y el propósito del estudio.
7. Voluntad para cumplir con el requisito del protocolo incluyendo todas las restricciones.
8. Disponibilidad del individuo para el período completo del estudio.

Criterios para la exclusión de los individuos:

Los individuos serán excluidos en base a los siguientes criterios:

1. Antecedentes de alergia o de hipersensibilidad al producto objeto de investigación o a sus excipientes.
2. Alteraciones en los signos vitales (tensión arterial sistólica < 90 o > 140 mm Hg o tensión arterial sistólica < 60 o > 90 mm Hg, o frecuencia cardíaca < 60 lpm o 100 lpm al momento de la exploración selectiva y/o al momento del ingreso.
3. Enfermedad local o sistémica clínicamente significativa.
4. Antecedentes de epilepsia o de trastorno psiquiátrico.
5. Cualquier enfermedad en los 21 días u hospitalización o una enfermedad grave en los 3 meses antes del inicio del estudio.
6. Cualquier otra condición clínica que pueda afectar la absorción, la distribución, la biotransformación o la eliminación del medicamento de estudio.
7. Presencia de cualquiera de los marcadores de la enfermedad del VIH (1 y 2), del virus de la hepatitis B, o de la C.
8. Uso de cualquier medicamento de prescripción (inclusive suplementos herbales o vitamínicos) durante las últimas dos semanas o de producto médicos de venta libre (OTC - *por sus siglas en inglés*) durante la última semana antes del inicio del estudio.
9. Participación en cualquier otra investigación clínica que requiera muestreo sanguíneo repetido, en un programa de donación de sangre, tener pérdida de sangre de más de 350 ml en los últimos 90 días.
10. Antecedentes de consumo de alcohol durante más dos años y beber más de dos tragos de alcohol por día o haber consumido alcohol en las 48 horas previas al inicio del estudio, dificultad en abstenerse mientras que dure el estudio. [Un trago es igual a una unidad de alcohol (una copa de vino, media pinta de cerveza y una medida, es decir, una onza líquida de licor)].

11. Fumar más de 10 cigarrillos por día o incapacidad de abstenerse de fumar durante el estudio.
12. Consumo de productos que contengan xantina y nicotina en las 48 horas previas al inicio del estudio.
13. Ingesta de toronjas o productos que contengan toronja en las 72 horas previas al inicio del estudio.
14. Cualquier cambio significativo en la dieta en las cuatro semanas previas al inicio del estudio.
15. Uso de cualquier droga recreacional o un antecedente de drogadicción.
16. Antecedentes de dificultad en el acceso a las venas de los brazos.
17. Mujeres que no confirmen el uso de medidas de control de la natalidad, a partir de los datos de la exploración selectiva hasta la finalización del último período del estudio. La abstinencia y los métodos de barrera (preservativos, diafragmas, etc.) son aceptables.
18. Uso de anticonceptivos hormonales, bien sea orales o de implantes.

Solo se admitirán en el estudio los individuos cuyos datos de la exploración selectiva estén dentro de los criterios de inclusión y de exclusión definidos. Si el investigador principal siente que esta condición no afectará al objetivo del estudio, los individuos pueden incorporarse al mismo.

Retiro de los voluntarios:

El individuo tiene la libertad de retirarse el estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones al respecto. El investigador puede retirar a un individuo del estudio por cualquiera de los motivos válidos que crea conveniente considerando la seguridad y el bienestar del individuo, los principios de las BPC o los objetivos del producto, en particular debido a:

- Cualquier efecto secundario grave.
- Cualquier prueba de laboratorio alterada.
- Cualquier violación grave al protocolo.
- Falta de cooperación.
- Enfermedad intercurrente que requiera tratamiento o cirugía intercurrente.
- El investigador principal tomará la decisión de retirar a un individuo si vomita en cualquier momento durante el estudio tomado en cuenta la naturaleza y la cantidad del vómito, el impacto probable o anticipado en el resultado del estudio y el estado de salud del individuo.

En cualquiera de estos caso el pago del sujeto se hará según la estructura de pagos aprobada por el CEI.

Siempre que sea posible, se hará la evaluación posterior al retiro inmediatamente después que el sujeto se retira. En caso que un individuo no esté dispuesto a someterse a esta evaluación, será documentado así. Cualquier individuo retirado durante el estudio se tratará de acuerdo al procedimiento interno con la documentación adecuada.



DFC DE TELMISARÁN 80 MG + HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG COMPRIMIDOS RESUMEN DE LA BIOEQUIVALENCIA

Producto de prueba	:	Telmisartán 80 mg + hidroclorotiazida 25 mg comprimidos Fabricado por
	:	MSN Laboratories Private Limited
Producto de referencia	:	MICARDIS HCT® (Telmisartán 80 mg + hidroclorotiazida 25 mg) comprimidos
Distribuido por	:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, EUA
Centro biológico	:	Drug Monitoring Research Institute (DMRI), Mumbai.
Proyecto No.	:	S002/12
Número de individuos	:	48 individuos

Resultados farmacocinéticos: La evaluación de bioequivalencia se basó en intervalos de confianza de 90 % del cociente de las medias geométricas de la formulación de prueba / la de referencia para los valores con transformación logarítmica de los parámetros objetivo principales (ABC_{0-Inf} , ABC_{0-t} , y C_{max}) del Telmisartán.

Los cocientes de las MMC (90 % CI) de la formulación de prueba entre la de referencia (P/R) de Telmisartán fueron 99,09 % (97,90 % a 100,30 %) para la C_{max} con transformación logarítmica; 102,02 % (99,12 % a 105,00 %) para la ABC_{0-t} con transformación logarítmica; y 100,69 % (95,54 % a 106,12 %) para la ABC_{0-Inf} con transformación logarítmica. Los Cv entre los individuos para LnC_{max} , $LnABC_{0-t}$ y $LnABC_{0-Inf}$ fueron 3,46 %, 8,25 % y 15,08 % respectivamente.

ANOVA – Coeficientes logarítmicos de la variación de los cocientes entre individuos

Parámetro farmacocinético	Comparación	Razón calculada de la MMC	IC 90 % Inferior	IC 90 % Superior	CV % Entre individuos
LnC_{max}	P vs. R	99,09	97,90	100,30	3,46
$LnABC_{0-t}$	P vs. R	102,02	99,12	105,00	8,25
$LnABC_{0-Inf}$	P vs. R	100,69	95,54	106,12	15,08

Los cocientes de las MMC (90 % CI) de la formulación de prueba entre la de referencia (P/R) de hidroclorotiazida fueron 97,95 % (92,02 % a 104,26 %) para la C_{max} con transformación logarítmica; 90,87 % (84,97 % a 97,18 %) para la ABC_{0-t} con transformación logarítmica; y 91,95 % (86,11 % a 98,18 %) para la ABC_{0-Inf} con transformación logarítmica. Los Cv entre los individuos para LnC_{max} , $LnABC_{0-t}$ y $LnABC_{0-Inf}$ fueron 18,96 %, 198,34 % y 18,88 % respectivamente.

ANOVA – Coeficientes logarítmicos de la variación de los cocientes entre individuos - HCTZ

Parámetro farmacocinético	Comparación	Razón calculada de la MMC	IC 90 % Inferior	IC 90 % Superior	CV % Entre individuos
LnC _{max}	P vs. R	97,95	92,02	104,26	17,96
LnABC _{0-t}	P vs. R	90,87	84,97	97,18	19,34
LnABC _{0-Inf}	P vs. R	91,95	86,11	98,18	18,88

Así, se demostró que la formulación de “Prueba”, es decir, DFC de Telmisartán 80 mg + hidroclorotiazida 25 mg comprimidos fabricados por MSN Laboratories Private Limited., India y la formulación de “Referencia”, es decir, MICARDIS HCT® comprimidos con DFC de Telmisartán 80 mg + hidroclorotiazida 25 mg comprimidos distribuidos por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, EUA, mostraron bioequivalencia en la velocidad (C_{max}) y en el grado de absorción (ABC_{0-Inf}, ABC_{0-t}) después de la administración de una dosis única. Y, por lo tanto, el producto de prueba cumple con los criterios de bioequivalencia del producto de referencia de conformidad con las directrices sanitarias de la CDSCO.

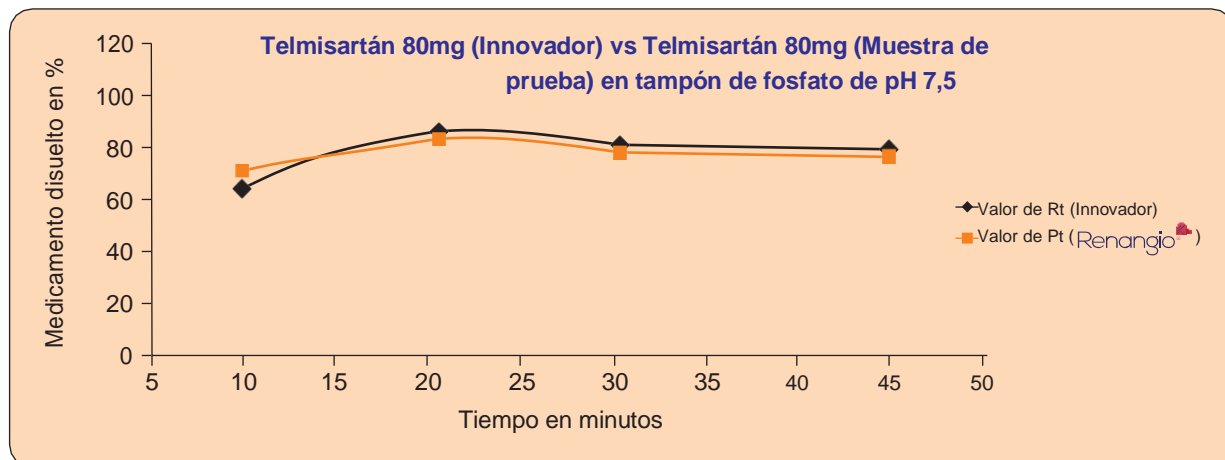


1. Perfil de disolución comparado con el producto innovador de 80 mg / 25 mg

Perfil de disolución comparado con MSN Telmisartán comprimidos 80 mg / 25 con Micardis HCT comprimidos 80 mg / 25 mg

Cálculo estadístico para los valores de F2:

No. de valores	4			
Tiempo (Minutos)	Valor de Rt (Innovador)	Valor de Pt (MSN)	Rt-Pt	(Rt-Pt) X (Rt-Pt)
10	68	71	-3	9,00
20	96	93	3	9,00
30	97	95	2	4,00
45	96	94	2	4,00
Total	357	353	4	26,00
Media de la suma de los cuadrados				6,50
Factor 1				7,50
Factor 2				0,37
Valor de F2				78



Conclusión

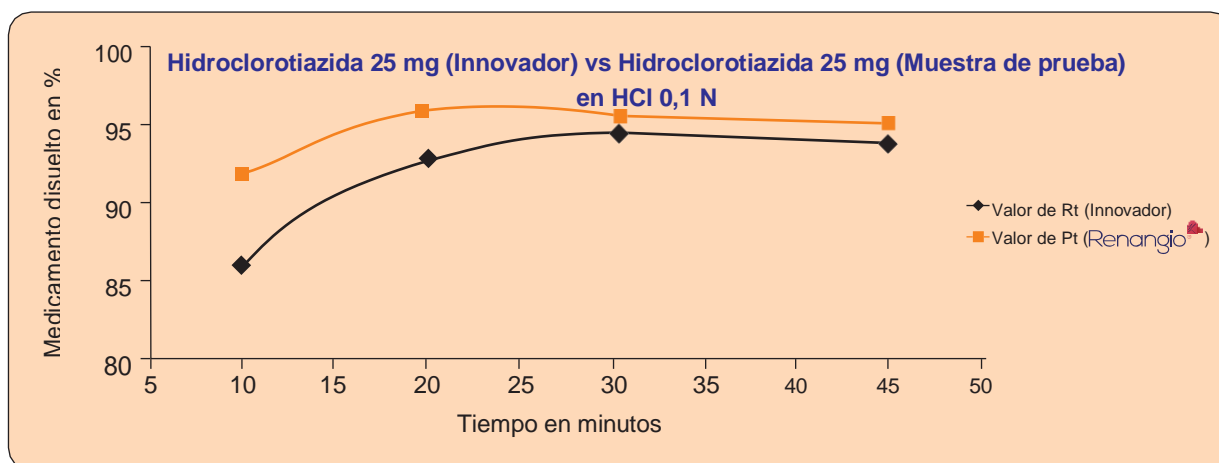
En el medio de liberación el perfil de disolución de la USP del Telmisartán del producto de MSN, Telmisartán 80 mg e hidroclorotiazida 25 mg comprimidos, coincide con el del innovador Micardis® HCT 80 mg / 25 mg. El valor de F2 es 78.

2. Perfil de disolución comparado con el producto innovador de 80 mg / 25 mg

Perfil de disolución comparado con MSN Telmisartán comprimidos 80 mg / 25 mg con Micardis HCT comprimidos 80 mg / 25 mg

Cálculo estadístico para los valores de F2:

No. de valores	4				
Tiempo (Minutos)	Valor de Rt (Innovador)	Valor de Pt (MSN)	Rt-Pt	(Rt-Pt) X (Rt-Pt)	
10	86	92	-6	36,00	
20	93	97	-4	16,00	
30	96	97	-1	1,00	
45	97	98	-1	1,00	
Total	372	384	-12	54,00	
				Media de la suma de los cuadrados	13,50
				Factor 1	14,50
				Factor 2	0,26
				Valor de F2	71



Conclusión

En el medio de liberación el perfil de disolución de la USP de la hidrocloreotiazida del producto de MSN, Telmisartán 80 mg e hidrocloreotiazida 25 mg comprimidos, coincide con el del innovador Micardis[®] HCT 80 mg / 25 mg. El valor de F2 es 71.

Date: 18th March, 2019.

DECLARATION ON N-NITROSO COMPOUNDS

PRODUCT: TELMISARTAN [ROUTE CODE: TM]

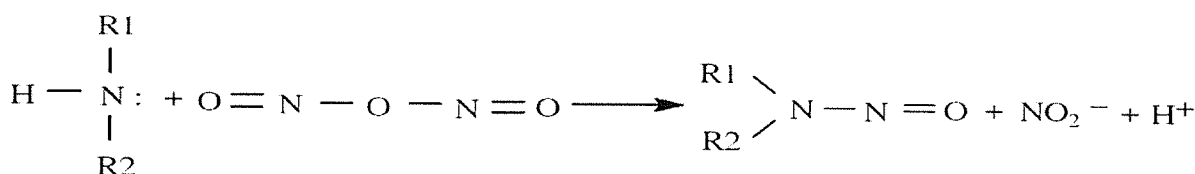
Back ground:

Please provide responses in respect to following items:

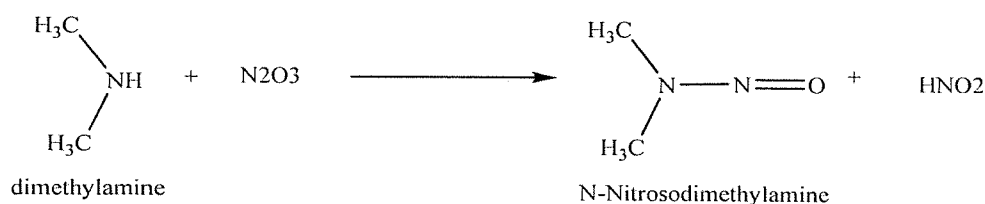
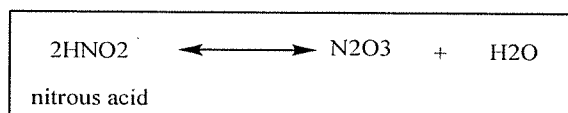
- Carcinogenic impurities namely N-Nitroso dimethyl amine (NDMA), N-Nitroso diethyl amine (NDEA), and N-Methyl nitroso butyric acid (NMBA) contents.

R&D response:

- Based on above comment, N-Nitroso compounds are formed from Nitrous acid and secondary amine compounds. (Reference literature: *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 28:93-102, 2006). schematic presentation given below.



- NDMA and related Nitrosamines can be formed by nitrosation of secondary amines (Dimethyl amine), the formation of NDMA exhibits a strong dependence on pH with a maximum rate near pH 3.4: (Reference literature: *Environ. Sci. Technol.* 2002, 36, 588-595).



**Dimethyl amine may be formed from Dimethyl formamide (DMF) solvent.

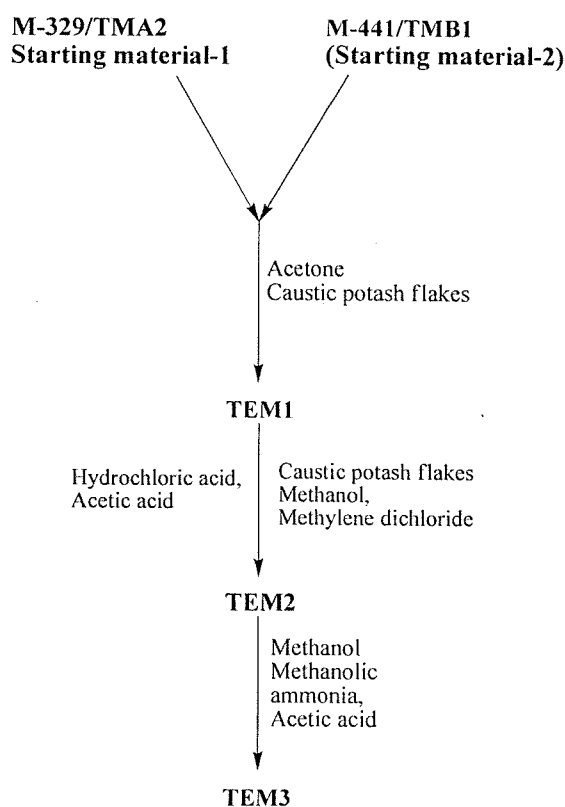
MSN Pharmachem Private Limited

MSN House, Plot No.: C - 24,
Sanath Nagar Industrial Estate, Sanath Nagar,
Hyderabad, Telangana, Pincode: 500 018, India.
Phone: +91-40-30438600, Fax: +91-40-30438798

- NMBA is formed due to N-nitrosation of amino acids (nitrosation by N_2O_3 , by $NO^+/NO_2H_2^+$ and by intra molecular migration of the nitroso group from the initially nitrosated carboxylate group) was investigated for methyl amino butyric acid or N-Methyl nitroso butyric acid.
Ref.: Departamento de Química física, Facultad de Química, Universidad de Salamanca, E-37008 Salamanca, Spain.
- This Nitrosamino acid has been isolated and identified in various types of tobacco, including snuff, chewing and pipe tobacco, cigars and cigarettes. The occurrence of N-nitrosoamino acids are highly correlated with levels of tobacco-specific N-nitroso amines which are known carcinogens in a wide range of animal species.

Stage wise discussion with respect to NDMA or NDEA or NMBA or other N-nitroso compounds:

In the synthesis of Telmisartan Drug Substance involves three stages and two starting materials. Find the process flow.



DMF stages:**Stage-1(TEM1):**

In the manufacturing of stage-1 (TEM1) process Nitrous acid, any secondary amines and nitrosated carboxylate groups are not used. Hence NDMA or NDEA or NMBA or other N-nitroso compounds formation was not possible.

Stage-2(TEM2):

In the manufacturing of stage-2 (TEM2) process Nitrous acid, any secondary amines and nitrosated carboxylate groups are not used. Hence NDMA or NDEA or NMBA or other N-nitroso compounds formation was not possible.

Stage-3(TEM3):

In the manufacturing of stage-3 (TEM3) process Nitrous acid, any secondary amines and nitrosated carboxylate groups are not used. Hence NDMA or NDEA or NMBA or other N-nitroso compounds formation was not possible.

Observation:

Based on above data, Nitrous acid and any secondary amines and (nitrosation by N_2O_3 , by $NO^+/NO_2H_2^+$ and by intra molecular migration of the nitroso group from the initially nitrosated carboxylate group) are not involved in the MSN manufacturing process of Telmisartan (Route code-TM) Drug Substance.

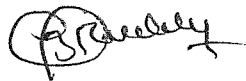
MSN Pharmachem Private Limited

MSN House, Plot No.: C - 24,
Sanath Nagar Industrial Estate, Sanath Nagar,
Hyderabad, Telangana, Pincode: 500 018, India.
Phone: +91-40-30438600, Fax: +91-40-30438798

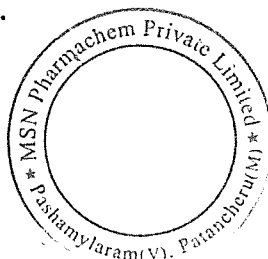
Conclusion:

Based on above over all discussion Telmisartan (Route code-TM) route of synthesis, Nitrous acid and any Secondary amines and (nitrosation by N_2O_3 , by $NO^+/NO_2H_2^+$ and by intra molecular migration of the nitroso group from the initially nitrosated carboxylate group) are not involved in the MSN manufacturing process. Hence it is not required to check the **N-Nitroso dimethyl amine (NDMA)**, **N-Nitroso diethyl amine (NDEA)**, and **N-Methyl nitroso butyric acid (NMBA)** or **other N-nitroso compounds** content in Telmisartan (Route code-TM) drug substance.

For MSN Pharmachem Private Limited.



Y. Bhaskar Reddy
Manager - Research & Development.



**Justification for the absence of N-Nitrosodiethylamine and N-Nitrosodimethylamine in
Telmisartan drug substance.**

We would like to inform that the impurities NDEA (N-Nitrosodiethylamine) & NDMA (N-Nitrosodimethylamine) are not process impurities in the manufacturing process of Telmisartan.

We have evaluated the route of synthesis of Telmisartan drug substance and it does not consist of usage of Dimethylformamide (DMF) in Imidazole formation and Nitrous acid in the manufacturing process of Telmisartan. Hence, the formation of N-Nitrosodiethylamine [NDEA] & N-Nitrosodimethylamine [NDMA] in the final drug substance manufacturing process is not possible. The impurities N-Nitrosodiethylamine [NDEA] & N-Nitrosodimethylamine [NDMA] can potentially form with following three factors: i) use of dimethylformamide, ii) quenching of azide using nitrous acid, and iii) in the presence of the product.

Sartan Drug	Use of Dimethylformamide [DMF]	Use of NaNo₂	Quenching in presence of product	Presence of NDEA & NDMA impurity in drug Substance
Telmisartan	No	No	Not Applicable	Not possible

Based on the above overall discussion and review of the route of synthesis followed for the Telmisartan drug substance, it does not consist of above three factors which are required for the formation of NDEA (N-Nitrosodiethylamine) & NDMA (N-Nitrosodimethylamine) in Telmisartan drug substance. The possibility of presence of NDEA (N-Nitrosodiethylamine) & NDMA (N-Nitrosodimethylamine) in the drug substance Telmisartan is insignificant.

