

**Instructions de l'OICM
pour la présentation des demandes
d'enregistrement de spécialités
pharmaceutiques contenant de
nouveaux principes actifs
(«New Chemical Entities» = NCE)
et destinées à l'usage humain**

du 14 février 1989



Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM),
3000 Berne 9

Table des matières

Avant-propos pour les requérants	4
Partie I Documents généraux	5
I A + B	Données administratives et propriétés de la préparation
I C	Récapitulations (II Z, III Z, IV Z)
Partie II Documents analytiques, chimiques et pharmaceutiques	6
II A	Composition du produit fini
II B	Méthode de fabrication du produit fini
II C	Matières premières
II D	Contrôle des produits intermédiaires
II E	Contrôle du produit fini
II F	Données sur la stabilité
II G	Réipients
II Q	Autres informations
II Z	Récapitulation
Partie III Documents toxicologiques et pharmacologiques	7
III A	Toxicité aiguë
III B	Toxicité subaiguë et chronique
III C	Embryotoxicité et toxicité lors de la reproduction
III D	Mutagenèse
III E	Carcinogénèse
III F	Pharmacodynamie
III G	Pharmacocinétique
III H	Tolérance locale
III Q	Autres informations
III Z	Récapitulation
Partie IV Documents cliniques	9
IV A	Pharmacologie clinique
IV B	Etudes cliniques
IV Q	Autres informations
IV Z	Récapitulation

Avant-propos pour les requérants

1. La demande d'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique doit être adressée à l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM), Erlachstrasse 8, 3000 Berne 9.
La maison responsable pour la vente doit être domiciliée en Suisse, même lorsqu'il s'agit d'une spécialité étrangère. Elle doit prouver qu'elle a le droit de fabriquer des médicaments, de les faire fabriquer ou d'en faire le commerce de gros (Règlement de l'OICM, art. 10, al. 1).
2. Une demande d'enregistrement doit être présentée dans une des langues officielles suisses (allemand, français, italien). Conformément à un accord préalable les parties II à IV de même que les récapitulatifs (partie I C) peuvent être soumises en anglais. Les études qui ont été traduites doivent également être soumises dans la langue originale.
3. Des échantillons pour l'analyse ne doivent être envoyés que sur demande de l'OICM.
4. Les taxes d'enregistrement sont payables, après réception de notre facture, au compte de chèque postal 30-10101-4.
Enregistrement principal et enregistrement pour l'exportation d'une spécialité pharmaceutique avec un nouveau principe actif (non contenu dans des médicaments déjà enregistrés), par forme galénique: fr. 1800.– (tarif de l'OICM du 5.12.1986).
5. Ces instructions sont valables pour les spécialités pharmaceutiques destinées à l'usage humain et contenant de nouveaux principes actifs (NCE). Elles remplacent les dispositions des instructions du 30.12.1986 et la communication de l'OICM concernant les demandes d'enregistrement et la documentation, bulletin mensuel de l'OICM 3/1986. Ces instructions se basent principalement sur la «Notice to Applicants» (III/118/87 EN-final) de la Communauté Européenne.
6. Les demandes d'enregistrement qui ne correspondent pas ou qu'en partie aux dispositions susmentionnées seront retournées afin d'être améliorées. Une taxe est demandée dans ce cas (lit. A, chiffres 13 et 14 du tarif de l'OICM du 5 décembre 1986).
7. L'OICM accepte une documentation se basant sur les recommandations actuellement valables de la Communauté Européenne, sous réserve des dispositions concernant les langues officielles, l'élaboration des récapitulatifs et les exigences quant à la forme (cf. chiffre 2 de l'avant-propos, parties I A, B et C de même que la dernière section p. 12).
8. Ces instructions entrent en vigueur le 1^{er} septembre 1989.

Une demande d'enregistrement complète formée des parties I, II, III et IV comprend les documents suivants:

Partie I: Documents généraux

I A + B: Données administratives et propriétés de la préparation

1. *Lettre d'accompagnement* (en 15 exemplaires) comportant au moins les données suivantes:
 - *Nom de la préparation*, avec données exactes, pour le cas où d'autres dénominations seraient utilisées dans la documentation (nom de la spécialité, désignation chimique, code de développement, etc.)
 - *Nom du principe actif*: désignations DCI ou INN recommandées par l'OMS
 - *Propriétés de la préparation* (classification thérapeutique)
 - *Enregistrement à l'étranger*: Dans quels pays et quand la préparation a-t-elle été enregistrée ou soumise à l'enregistrement?

Important: Liste complète

 - a) des documents généraux et
 - b) de la documentation (nombre de volumes pour chaque partie)
2. *Formulaire de déclarations spéciales* (peut être obtenu gratuitement auprès de l'OICM)
Ce dernier doit être dûment et correctement rempli (un exemplaire original et 14 photocopies); déclaration qualitative et quantitative de *tous* les principes actifs et excipients. Pour les spécialités déjà enregistrées à l'étranger, le prix de vente prévu pour la Suisse de même que celui pratiqué dans le pays où la préparation est enregistrée doivent être donnés. Le formulaire de déclarations spéciales doit être dûment signé et daté.
3. *Information concernant les médicaments* (projets en 15 exemplaires)
Elle doit être rédigée selon les Directives sur l'information concernant les médicaments du 25 novembre 1988. Lorsque la préparation est déjà enregistrée à l'étranger, un exemplaire de l'information destinée au corps médical doit être présenté en version originale. Les textes qui ne sont pas rédigés dans une de nos langues officielles ou en anglais doivent être traduits dans une de ces langues et soumis en un exemplaire.
4. *Emballage extérieur* (projets en 15 exemplaires)
Les textes et les illustrations prévus pour les emballages doivent être présentés à l'état de projet.
5. *Texte des feuilles pour blisters (plaquettes alvéolaires) et alvéoles de suppositoires* (projets en 15 exemplaires)
6. *Étiquettes, tubes, sachets ou analogues* (projets en 15 exemplaires)

I C: Récapitulations

Exigences quant à la forme voir p. 12, exigences se rapportant au contenu voir p. 7 (partie II), p. 8 (partie III) et p. 11 (partie IV).

Partie II: Documents analytiques, chimiques et pharmaceutiques

Selon le chiffre 1 des Directives d'enregistrement du 16 décembre 1977 et en tenant compte, quant à la forme, des recommandations de la Communauté Européenne.

II A: Composition du produit fini (données qualitatives et quantitatives complètes)

- composition de la spécialité à enregistrer
- formulation(s) utilisée(s) pour les essais cliniques
- données sur le développement pharmaceutique de la préparation (raisons du choix de la composition et de la forme galénique)

II B: Méthode de fabrication du produit fini

Description, y compris données se rapportant aux contrôles en cours de fabrication. Au besoin, documents validant les étapes de fabrication critiques.

II C: Matières premières

Spécifications concernant l'identité, la pureté, la teneur et autres critères de qualité et méthode d'analyse pour tous les principes actifs et excipients (le cas échéant renvoi à la pharmacopée correspondante). Au besoin, documents destinés à valider les méthodes utilisées.

Pour le *principe actif*: Données générales, dénomination scientifique exacte, synonymes, procédé de synthèse, produits secondaires possibles, données sur la structure chimique et documents sur la stabilité, ainsi que résultats de contrôle se rapportant à quelques lots de fabrication.

II D: Contrôle des produits intermédiaires

Pour le cas où cela s'avère nécessaire.

II E: Contrôle du produit fini

Spécifications et méthodes d'analyse concernant l'identité, la pureté, la teneur et les caractéristiques galéniques, de même que, le cas échéant, d'autres données et contrôles. Au besoin, documents destinés à valider les méthodes et les résultats de contrôle se rapportant à quelques lots de fabrication.

II F: Données sur la stabilité

Méthode de contrôle (lots examinés, récipients, conditions d'entreposage, méthodes, etc.), résultats du contrôle, évaluation et proposition pour une date de péremption, remarque concernant l'entreposage.

II G: Récipients

Description, données sur les matières du récipient, si nécessaire spécifications et méthodes d'analyse (le cas échéant, mention de la pharmacopée correspondante). Au besoin, documents certifiant que le matériel utilisé pour le récipient est adéquat.

II Q: Autres informations

Cette partie contient des données qui ne figurent pas dans les parties précédentes.

II Z: Récapitulation (exigences quant à la forme voir p. 12)

La récapitulation contient un compte-rendu ainsi qu'une évaluation critique des résultats, ceci dans le même ordre que dans les documents originaux.

La récapitulation doit se limiter à l'essentiel. Elle doit donner une vue d'ensemble et permettre au lecteur une évaluation complète du médicament.

Cette importante partie doit être rédigée par une personne ayant de très bonnes connaissances en la matière, et être munie de la date et de la signature. Le(s) nom(s), l'activité et les qualifications de l'auteur(s) doivent être brièvement mentionnés à la fin.

Les rapports d'experts (= «Expert reports») peuvent être acceptés comme récapitulation, pour autant qu'ils remplissent les exigences susmentionnées quant au contenu de même que les exigences quant à la forme (voir ci-après).

Partie III: Documents toxicologiques et pharmacologiques

Selon le chiffre 2 des Directives d'enregistrement du 16 décembre 1977 et en tenant compte quant à la forme des recommandations de la Communauté Européenne.

Chaque étude doit comporter les informations suivantes:

- 1.1. Animaux de laboratoire (espèce, souche, sexe, âge, poids, etc.)
- 1.2. Systèmes in vitro (description)
2. Principe actif (no du code, qualité, de même que d'autres données éventuellement nécessaires)
3. Conditions expérimentales (avec données quant à la nourriture et les conditions d'entretien)
4. Résultats

- III A: Toxicité aiguë** (administration unique)
- III B: Toxicité subaiguë et chronique**
(administration répétée)
1. Toxicité subaiguë (jusqu'à trois mois)
 2. Toxicité chronique (plus de trois mois)
- III C: Embryotoxicité et toxicité lors de la reproduction**
1. Etudes sur la fertilité
 2. Etudes sur la tératogénèse
 3. Etudes sur les générations suivantes: Effets de l'administration pré-respectivement postnatale sur la gestation, la naissance et la lactation, de même que sur le comportement et le développement des descendants.
- III D: Mutagenèse**
1. In vitro
 2. In vivo
- III E: Carcinogénèse**
- III F: Pharmacodynamie**
1. se rapportant à l'effet thérapeutique (= pharmacologie spéciale)
 2. autres effets (= pharmacologie générale)
 3. Interactions
 4. Activité de métabolites et de dérivés stéréochimiques si judicieux
- III G: Pharmacocinétique**
1. Pharmacocinétique après administration unique
 2. Pharmacocinétique après administration répétée
 3. Distribution chez des animaux normaux et en gestation
 4. Biotransformation (métabolisme)
- III H: Tolérance locale**
Le cas échéant.
- III Q: Autres informations**
Cette partie contient des données qui ne figurent pas dans les parties précédentes.
- III Z: Récapitulation** (exigences quant à la forme voir p. 12)
La récapitulation contient un compte-rendu clair et précis des résultats ainsi qu'une *évaluation critique* des documents toxicologiques (A, B, C, D, E), pharmacologiques (F) et pharmacocinétiques (G) dans le même ordre que dans la documentation originale.

La récapitulation des essais chez l'animal contiendra des informations quant au spectre d'activité pharmacologique et au sort du médicament dans l'organisme; elle soulignera les éventuelles différences observées auprès de diverses espèces animales. La toxicité aiguë doit être présentée sous forme de tableaux dans lesquels figurent le mode d'administration, l'espèce animale et le sexe, la dose et le nombre d'animaux par dose. Indiquer, si elles sont significatives, les doses létales évaluées ainsi que leurs limites de confiance, les symptômes cliniques les plus importants et les résultats des diagnostics. Les résultats de l'examen de la toxicité subaiguë et chronique doivent être récapitulés également sous forme synoptique (cf. annexe). Doivent être mentionnés: la durée de l'étude, le mode d'administration, l'espèce animale et le sexe, la dose, le nombre d'animaux par dose et le nombre de doses administrées. Les résultats d'analyse de laboratoire et ceux de l'autopsie sont à interpréter. Les mêmes données doivent être faites pour les études relatives à la reproduction des animaux. Sont de plus à mentionner les méthodes d'expérimentation et l'influence de la préparation sur la gestation et les fœtus. Les examens relatifs à un éventuel effet carcinogène ou mutagène doivent être, le cas échéant, résumés de manière analogue.

La récapitulation doit se limiter à l'essentiel. Elle doit donner une vue d'ensemble et permettre au lecteur une évaluation complète du médicament.

L'utilisation de tableaux synoptiques et de représentations graphiques pour illustrer les données essentielles est souhaitée. Les études les plus importantes devraient être présentées sous forme de tableau (voir exemple en annexe).

Cette partie importante doit être rédigée par une personne compétente en la matière et être munie de la date et de la signature. Le(s) nom(s), l'activité et les qualifications de l'auteur (des auteurs) doivent être brièvement mentionnés à la fin.

Les rapports d'experts (= «Expert reports») peuvent être acceptés comme récapitulation, pour autant qu'ils remplissent les exigences susmentionnées quant au contenu de même que les exigences quant à la forme (voir ci-après).

Partie IV: Documents cliniques

Selon le chiffre 3 des Directives d'enregistrement du 16 décembre 1977 et en tenant compte quant à la forme des recommandations de la Communauté Européenne.

IV A: Pharmacologie humaine

La documentation comprend les diverses études présentées séparément selon:

1. Pharmacodynamie
 - 1.1. Effets pharmacologiques
 - 1.2. Mécanismes d'action
 - 1.3. Effet des métabolites et des dérivés stéréochimiques, si judicieux
2. Pharmacocinétique (administration unique, administration répétée). Répartie selon la population examinée: volontaires sains, patients, groupes de patients spéciaux (insuffisance rénale, troubles hépatiques, âge, etc.)
 - 2.1. Absorption, biodisponibilité
 - 2.2. Distribution, liaison aux protéines
 - 2.3. Métabolisme
 - 2.4. Élimination
 - 2.5. Interactions

IV B: Etudes cliniques

Les résultats de toutes les études doivent être présentés.

B 1: *Etudes cliniques, y compris études de «dose-finding» et (pour les indications correspondantes) études à long terme*

- 1.1. Au début de chaque étude une récapitulation brève et précise.
- 1.2. Description détaillée des études:
Méthode, résultats, discussion, conclusion; mention des dates, signature, nom et qualification de l'examineur (des examinateurs) et de l'institution (des institutions). Les rapports des patients ne seront joints que sur demande particulière (exception voir B 2).

B 2: *Effets indésirables et interactions*

Fréquence et gravité des effets secondaires en tenant compte du dosage et des indications. Risques de pharmacodépendance, surdosage et intoxication.

Des effets secondaires graves pouvant mettre la vie en danger doivent faire l'objet d'une discussion approfondie; les rapports sur les patients correspondants (= «case record forms») doivent être joints. Il doit ressortir clairement dans la description des effets secondaires quels travaux de la documentation clinique ont été pris en considération. Il faut justifier la raison pour laquelle une étude fut exclue de l'analyse.

B 3: *«Postmarketing surveillance» (Etudes PMS)*

Pour les préparations qui sont déjà sur le commerce à l'étranger. Nombre des patients traités, doses journalières moyennes, effets secondaires classés selon la fréquence et les organes touchés.

IV Q: Autres informations

Cette partie comprend des données qui ne figurent pas dans les parties précédentes.

IV Z: Récapitulation (exigences quant à la forme voir p. 12)

La récapitulation contient:

Z 1: *Tableau synoptique de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie chez l'homme*

En tenant compte des essais chez les volontaires et les patients (phases I, II et III).

Z 2: *Synopsis de toutes les études cliniques*

Avec des données sur:

- type d'études (par ex. randomisées/en double aveugle/crossover/ouvertes)
- patients (nombre total, nombre de patients traités avec la préparation soumise à l'enregistrement, nombre de patients traités avec des placebos ou avec une préparation comparable, sexe, âge, critères de choix)
- dosage
- durée de la thérapie
- effets indésirables
- interactions
- «drop outs» et autres

Z 3: Conclusions

- propriétés thérapeutiques, mécanisme d'action
- indications
- dosage (intervalles entre les doses, durée de la thérapie)
- limitations dans l'application: grossesse et allaitement, enfants, personnes âgées, fonctions hépatiques et rénales réduites, utilisation de machines ou de voitures (le cas échéant)
- effets secondaires («adverse reactions»)
- interactions
- surdosage et intoxication: symptômes et mesures
- évaluation «bénéfice/risque» en comparaison avec d'autres thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses

La récapitulation doit se limiter à l'essentiel. Elle doit donner une vue d'ensemble et permettre au lecteur une évaluation complète du médicament.

En principe, toutes les études mentionnées dans la documentation doivent être référencées dans la récapitulation et le cas échéant être discutées sommairement.

L'utilisation de tableaux synoptiques et de présentations graphiques pour illustrer les données essentielles est souhaitée. Les études les plus importantes doivent être présentées sous forme de tableaux (voir exemple en annexe).

Cette partie importante doit être rédigée par une personne compétente en la matière et être munie de la date et de la signature. Le(s) nom(s), l'activité et les qualifications de l'auteur (des auteurs) doivent être brièvement mentionnés à la fin. Les rapports d'experts (= «Expert reports») peuvent être acceptés comme récapitulation, pour autant qu'ils remplissent les exigences susmentionnées quant au contenu ainsi que les exigences quant à la forme (voir ci-après).

Exigences quant à la forme

Partie I A Données administratives et propriétés de la préparation et B (1. à 6):

Ces données doivent être présentées dans une des langues officielles suisses. Chacune des données doit être présentée séparément, *non* reliée, en 15 exemplaires (c'est-à-dire 15 fois le formulaire de déclarations spéciales, 15 fois les projets de la notice jointe à l'emballage, etc.).

La composition doit être indiquée de manière complète qualitativement et quantitativement sur le formulaire de déclarations spéciales. Il faut faire la distinction entre principes actifs et excipients. Les excipients doivent si possible être subdivisés selon leur fonction (arômes, colorants, antioxydants, agents conservateurs, etc.). La composition qualitative et quantitative exacte de l'enveloppe de la capsule ainsi que celle des dragées doivent être mentionnés séparément.

Les différentes affirmations se trouvant dans l'information concernant les médicaments doivent être *référéncées* par rapport à la documentation originale ou à la récapitulation (partie, volume, numéro de la page) et ce, à droite, dans la marge.

Partie I C: Récapitulations

- *Table des matières*

Une table des matières détaillée de toute la documentation (avec mention de la partie, du volume, du numéro de référence, du numéro de la page) doit précéder les récapitulations.

- *Récapitulation des données analytiques, chimiques et pharmaceutiques (partie II Z)*

La récapitulation doit être jointe en cinq exemplaires avec, dans la marge à droite, des *références* (partie, volume, numéro de page) se rapportant aux documents originaux, de façon à ce que le lecteur puisse immédiatement trouver les données originales.

Pour les exigences quant au contenu, voir p. 7.

- *Récapitulation des données toxicologiques et pharmacologiques ainsi que des données cliniques* (parties III Z et IV Z)
La récapitulation de ces parties doit être jointe en 15 exemplaires (un classeur contient les récapitulations des parties III et IV) avec, dans la marge à droite, des *références* (partie, volume, numéro de référence, numéro de page) se rapportant aux documents originaux, de sorte que les données originales puissent directement être trouvées.
Chaque récapitulation doit avoir 20 à 70 pages, illustrations et tableaux compris.
Pour les exigences quant au contenu, voir p. 8 (partie III) et p. 11 (partie IV).
- *Synopsis*
L'OICM se réserve le droit de demander en complément une récapitulation spéciale pour certains groupes de médicaments. Cela ne concerne pour le moment que les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); pour de plus amples informations, veuillez vous adresser à l'OICM.

Documents parties II à IV

- *Partie II: Documents analytiques, chimiques et pharmaceutiques*
Cette documentation doit être présentée séparément pour chaque forme galénique, en deux exemplaires, et reliée (classseurs fédéraux). Les différents dosages d'une même forme galénique doivent être groupés dans un même classeur.
- *Partie III: Documents toxicologiques et pharmacologiques*
La documentation toxicologique et pharmacologique doit être soumise en double exemplaire. Un exemplaire supplémentaire de la documentation doit être tenu à disposition par la maison pharmaceutique sur demande.
Un exemplaire de la documentation doit comprendre des photos originales ou des photocopies d'excellente qualité (procédé tramé) dans le cas des photographies (par ex. images histologiques). Des tirés à part doivent être envoyés pour les publications dont le matériel ne peut être copié facilement.
- *Partie IV: Documents cliniques*
La documentation clinique doit être présentée en double exemplaire. Un exemplaire supplémentaire de la documentation doit être tenu à disposition par la maison pharmaceutique sur demande.
- En règle générale, les publications (tirés à part) doivent être présentées séparément; des renvois correspondants doivent se trouver dans la récapitulation et dans la documentation originale.

Désignation des classeurs (voir exemple en annexe)

- Nom de la préparation (identique avec la désignation figurant sur le formulaire de déclarations spéciales)
- Partie de la documentation:
 - Partie I: Résumés, ou
 - Partie II: Analytique, ou
 - Partie III: Toxicologie/Pharmacologie, ou
 - Partie IV: Clinique
- Numéro du volume: 1 à n (numérotation continue de tous les volumes de la documentation ou de tous les volumes d'une partie)
- le cas échéant numéros des références
- le cas échéant numéros des pages
- Maison responsable de la vente

Cette désignation doit figurer de manière complète au dos de la reliure de chaque classeur.

Afin de faciliter la vue d'ensemble et l'examen, les étiquettes des classeurs (ou les classeurs eux-mêmes) devraient être de couleurs différentes (par ex. partie II rouge, partie III jaune, partie IV bleue).

Table des matières des classeurs

Chaque classeur contient comme première page une table des matières du volume correspondant, avec mention des pages dans lesquelles sont contenus tous les travaux (y compris annexes et données sous forme de tableau; numéroter de façon continue les pages de 1 à n, et cela pour toute la documentation ou les différentes parties). Les études/travaux doivent être séparés les uns des autres par des feuilles intercalées avec des cavaliers. Les annexes volumineuses doivent contenir une table des matières; les pages doivent également être numérotées de façon continue.

Annexe (partie III)

Pharmacodynamics

Pharmacological Effect	Species/Tissue	Dose/Concentration	Brief Description of Experimental Results	Volume and Page
Effect on the Failing Heart	Intact anaesthetised dog (mongrel dogs, M and F, 13–18 kg)	30 µg/kg i.v. plus 3 µg/kg/min	In propranolol (4 mg/kg i.v. plus 0.125–0.25 mg/kg/min for 80 minutes) induced heart failure, ***** increased cardiac contractile force (190.2 ± 41.8%) and cardiac output (93.3 ± 59.3%). – Right atrial pressure and total peripheral resistance decreased (–294 ± 181.8% and –27.3 ± 10.9% respectively). Significant improvements in systolic and diastolic blood pressure were observed. In pentobarbital (5 or 10 mg/kg i.v. plus 0.25 mg/kg/min for 60 minutes) induced heart failure, ***** increased contractile force (335.6 ± 46.3%), cardiac output (31.3 ± 11.9%) and LV dp/dt max (93.6 ± 30.4%). Right atrial pressure was significantly reduced (–407.7 ± 124.3%). Total peripheral resistance was further reduced by *****. Systolic and diastolic blood pressure were unchanged.	Volume 23, Section 1.3.1 Page 7451
	Intact anaesthetised dog (mongrel dogs, M and F, 15–18 kg)	30 µg/kg i.v. plus 3 µg/kg/min	In verapamil (30–1000 µg/kg i.v.) induced heart failure ***** significant increases in contractile force (46.6 g) and cardiac output (0.86 litres/min). Mean right atrial pressure decreased by 3.60 mm Hg. Total peripheral resistance was further reduced (by 2.13 dyne-sec/cm ⁵ × 10 ⁻³). Significant improvements in systolic BP (28.0 mg Hg) and pulmonary artery diastolic BP (3.5 mm Hg) observed.	Volume 23, Section 1.3.2 Page 7465
Efficacy in the presence of other cardiotoxic agents	Intact anaesthetised dog (mongrel dogs, M and F, 8.8–17.4 kg)	10,30 or 100 µg/kg i.v.	Administration of ***** at peak responses to ouabain (40 µg/kg i.v.) or dopamine (1–3 µg/kg/min i.v.) resulted in additional increases in cardiac contractile force above control level. ***** had no effect on arrhythmias produced by ouabain. Pretreatment with nitroprusside (5 µg/kg/min i.v.), frusemide (5 mg/kg i.v. or 10 mg/kg p.o. for 7 days) or diazepam (0.25/mg/kg i.m.) did not alter the inotropic response of ***** nor did they cause undesirable effects.	Volume 23, Section 1.4.1 page 7485
	Intact anaesthetised dog (mongrel dogs M and F, 8.6–19.2 kg)	3 µg/kg/min i.v. for 3 hours	Captopril (2 µg/kg/minute with or without a preceding primer dose of 0.4 mg/kg i.v.) inhibited the pressor response to angiotensin I (0.31 µg/kg i.v.) by approximately 80%. This ACE inhibition was not altered when captopril was infused simultaneously with ***** infusion caused a significant rise in contractile force (90%) and slight decreases in systolic and diastolic BP. When administered in the presence of either test dose of captopril, contractile force was increased above control (90%). BP decreases doubled amounting to 30% lower of mean arterial pressure from control. No increase in cardiac output was observed when ***** and captopril were infused alone or in combination.	Volume 23, Section 1.4.2 Page 7512

Annexe (partie IV)

Summary of report of clinical trial

Name of company	*****
Name of drug	***** Injection
Title of study	A Phase II Open Label Study of the Efficacy and Safety of intravenous ***** in Patients with Severe Heart Failure. (P567)
Investigators	16 investigators
Location of trial	13 centres in the U.S.A.
Period of trial	January 1984 – April 1985
Publication	***** Intravenous ***** in Severe Heart Failure (Abstract). Circulation, 1985, *****
Purpose of trial	To confirm the efficacy and safety of i.v. ***** in patients with severe congestive heart failure
Clinical phase	Phase III
Design	Open
Number of patients	189 (79% male), Mean age 57,3 years
Diagnosis	Severe (NYHA Class III–IV) congestive heart failure
Drug, form, route of administration dose regimen	***** injection – an aqueous solution of ***** 37.5 µg/kg i.v. plus 0.375 µg/kg/min (n = 26) or 50.0 µg/kg i.v. plus 0.50 µg/kg/min (n = 95) or 75.0 µg/kg i.v. plus 0.75 µg/kg/min (n = 15) or 50.0 µg/kg i.v. plus 0.25 µg/kg/min i.v. (6 hours) plus 0.50 µg/kg/min i.v. (42 hours) n = 53
Duration of therapy	Approximately 48 hours
Reference drug, dose regimen	None
Application, volume and page	Part IVB; Volume 17, Section 1.2, page 5202
<p>Summary</p> <p>All 3 dosage regimens produced statistically significant hemodynamic improvement throughout therapy. The low dose regimen generally produced less hemodynamic effect than the two higher dose regimens with respect to cardiac index and stroke volume index. The higher dose produced greater reductions in pulmonary capillary wedge pressure, systemic vascular resistance and mean arterial pressure. There was no evidence of tachyphylaxis. There was evidence for a correlation between the magnitude of improvement in cardiac index and MPCW and plasma ***** concentration. 33% of patients showed improvement in dyspnoea on exertion, 61% in dyspnoea at rest. Edema and orthopnoea improved in 63% and fatigue showed improvement in 40% of patients. Deterioration of these patients occurred in 1.7–3.4% of patients. Ventricular arrhythmias were reported as adverse drug reactions in 23 patients (12.2%) and supraventricular arrhythmias in 9 patients (4.8%). Low incidences of other adverse drug reactions were reported, e.g.: headache (7 patients, 3.7%), hypotension (4 patients, 2.1%), hypokalemia (2 patients, 1.1%) and thrombocytopenia (2 patients, 1.1%).</p> <p>The overall results provide strong evidence for the safety and efficacy of intravenous ***** in patients with severe congestive heart failure. The hemodynamic results from this study support a dosage regimen which consists of a 50 µg/kg loading injection followed by a 0.375–0.75 µg/kg/min maintenance infusion, with the magnitude of the infusion dependent upon the desired clinical response.</p>	

Annexe

Désignation des classeurs:

- **Nom de la préparation
(spécialité pharmaceutique)**
- **Partie**
- **N° de volume**
- **[N° de référence]**
- **Pages (de ... à ...)**
- **Maison responsable de la vente**

