

ANNEX I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CONTROLOC Control 20 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium 1.5 H₂O).

Sonstiger Bestandteil: enthält 1,06 Mikrogramm entölte Phospholipide aus Sojabohnen pro magensaftresistente Tablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Gelbe, oval bikonvexe Filmtabletten, einseitig mit „P20“ in brauner Tinte bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, saures Aufstoßen) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 20 mg Pantoprazol (1 Tablette) pro Tag.

Zur Besserung der Symptome kann die Einnahme der Tabletten an 2 – 3 aufeinander folgenden Tagen erforderlich sein. Sobald eine vollständige Linderung der Symptome eingetreten ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Die Behandlung sollte ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 Wochen andauern.

Wenn nach 2 Wochen kontinuierlicher Behandlung keine Linderung der Symptome erreicht worden ist, sollte der Patient angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Pädiatrische Anwendung

Die Anwendung von CONTROLOC Control wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

CONTROLOC Control 20 mg magensaftresistente Tabletten sollen nicht gekaut oder zerkleinert werden, sondern im Ganzen mit Flüssigkeit vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Soja oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

Gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten sollten angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren, wenn

- sie unter unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, Anämie, gastrointestinalen Blutungen, Schluckbeschwerden, anhaltendem Erbrechen oder Erbrechen von Blut leiden, da die Symptome einer ernsthaften Erkrankung vermindert und deren Diagnose verzögert werden können. In diesen Fällen sollte eine Malignität ausgeschlossen werden.
- sie in der Vergangenheit ein Magengeschwür oder eine gastrointestinale Operation hatten.
- sie sich über 4 Wochen oder länger in dauerhafter symptomatischer Behandlung von Verdauungsstörungen oder Sodbrennen befinden.
- sie an Gelbsucht, eingeschränkter Leberfunktion oder einer Lebererkrankung leiden.
- sie an einer anderen ernsthaften Erkrankung leiden, die ihr allgemeines Wohlbefinden beeinträchtigt.
- sie über 55 Jahre alt sind und an neuen oder kürzlich veränderten Symptomen leiden.

Patienten, die wiederholt über einen längeren Zeitraum an Verdauungsstörungen oder Sodbrennen leiden, sollten ihren Arzt regelmäßig aufsuchen. Insbesondere Patienten über 55 Jahre, die täglich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren.

Patienten sollten keinen anderen Protonenpumpenhemmer oder H₂-Antagonisten gleichzeitig einnehmen.

Patienten, bei denen eine Endoskopie oder ein ¹³C-Harnstoff-Atemtest durchgeführt werden soll, sollten ihren Arzt vor Einnahme dieses Arzneimittels befragen

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Tabletten für eine sofortige Linderung nicht vorgesehen sind.

Die Patienten können nach ca. eintägiger Behandlung mit Pantoprazol eine erste Linderung der Symptome verspüren, jedoch kann zur Erzielung einer vollständigen Kontrolle des Sodbrennens eine Einnahme über 7 Tage erforderlich sein. Patienten sollten Pantoprazol nicht als vorbeugendes Arzneimittel einnehmen.

Eine durch verschiedene Faktoren ausgelöste Verringerung der Magensäure – einschließlich aufgrund Protonenpumpenhemmern – führt zu einer erhöhten Anzahl der unter normalen Umständen vorhandenen Bakterienzahl im Gastrointestinaltrakt. Die Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln führt zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen durch beispielsweise Salmonellen, Campylobacter oder C. difficile.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist möglich, dass CONTROLOC Control die Resorption von Wirkstoffen, deren Bioverfügbarkeit pH-abhängig ist (z. B. Ketoconazol), herabsetzt.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg mit Omeprazol (40 mg, einmal täglich) bzw. die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir 400 mg mit Lansoprazol (60 mg, einmalige Gabe) führte zu einer erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit von Atazanavir bei

gesunden Probanden. Die Absorption von Atazanavir ist pH-abhängig, daher muss die gleichzeitige Einnahme von Pantoprazol zusammen mit Atazanavir vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pantoprazol wird über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber verstoffwechselt. Eine Wechselwirkung mit anderen Substanzen, die über dasselbe Enzymsystem verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. In gezielten Untersuchungen mit Carbamazepin, Coffein, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Ethanol, Glibenclamid, Metoprolol, Naproxen, Nifedipin, Phenytoin, Piroxicam, Theophyllin, und einem oralen Kontrazeptivum mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen.

Obwohl in klinischen Pharmakokinetikstudien keine Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Gabe von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind seit der Markteinführung in wenigen Einzelfällen bei gleichzeitiger Behandlung Veränderungen der INR (*International Normalized Ratio*) berichtet worden. Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulantien (z. B. Phenprocoumon oder Warfarin) behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit / INR nach Beginn und Ende der Pantoprazol-Behandlung und während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol empfohlen.

Es besteht keine Wechselwirkung mit gleichzeitig verabreichten Antazida.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind begrenzt. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet. Präklinische Studien erbrachten keinen Hinweis auf eingeschränkte Fertilität oder teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pantoprazol in die menschliche Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigten, dass Pantoprazol in die Muttermilch übergeht. Dieses Arzneimittel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nebenwirkungen des Arzneimittels wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten kein Kraftfahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 5 % der Patienten wird das Auftreten von Nebenwirkungen des Arzneimittels (UAWs) erwartet. Die am häufigsten berichteten UAWs sind Diarrhoe und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 1 % der Patienten auf. Die folgenden Nebenwirkungen wurden für Pantoprazol bekannt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die bei Pantoprazol während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden

Häufigkeit Organ-System	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems			Thrombozytopenie; Leukopenie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen; Schwindel			
Augenerkrankungen		Sehstörungen/ verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe; Übelkeit/ Erbrechen; Trommelbauch und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und Unwohlsein			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				interstitielle Nierenentzündung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag/Exanthem/ Eruption; Hautjucken	Urtikaria; Angioödeme		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Lichtempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkschmerz; Muskelschmerz		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterol); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; peripheres Ödem		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (inkl. anaphylaktische Reaktion und anaphylaktischer		

		Schock)		
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Depression (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Desorientiertheit (und Verschlimmerungen bestehender Symptome)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei entsprechend veranlagten Patienten sowie die Verschlimmerung dieser Symptome, sofern sie vorher bestanden haben)

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.

Es wurden bis zu 240 mg intravenös über 2 Minuten gegeben und gut vertragen.

Da Pantoprazol weitgehend proteingebunden ist, ist es nicht ohne weiteres dialysierbar.

Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, können abgesehen von symptomatischer und unterstützender Behandlung keine spezifischen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmern, ATC Code: A02BC02

Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch spezifische Reaktion mit den Protonenpumpen der Belegzellen die Magensäuresekretion hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Belegzelle in die aktive Form, ein cyclisches Sulphenamid, umgelagert und hemmt das H^+/K^+ -ATPase-Enzym, das die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen ist. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird eine Befreiung von Sodbrennen und Magensäurerückfluss innerhalb von zwei Wochen erreicht. Pantoprazol reduziert die Magensäure, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zur Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Pantoprazol hat nach oraler und intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

Bei Nüchternheit steigen die Gastrinwerte unter Pantoprazol an. Bei kurzzeitiger Anwendung übersteigen sie in den meisten Fällen nicht die obere Grenze der normalen Werte. Während einer langfristigen Behandlung verdoppeln sich die Gastrinwerte in den meisten Fällen. Ein exzessiver Anstieg tritt jedoch nur in Einzelfällen auf. Demzufolge wird während einer Langzeitbehandlung in einer Minderheit von Fällen ein leichter bis mäßiger Anstieg von spezifischen endokrinen Zellen (ECL) im Magen beobachtet (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Allerdings ist in bisher durchgeführten Studien die Bildung von karzinoiden Vorstufen (atypische Hyperplasie) oder Magenkrebs beim Menschen nicht beobachtet worden, wie es in Tierversuchen vorgekommen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Klinische Wirksamkeit

In einer retrospektiven Analyse von 17 Studien mit 5960 Patienten mit einer ösophagealen Refluxerkrankung (GORD), die mit 20 mg Pantoprazol in Form einer Monotherapie behandelt wurden, wurden die einen Säurereflux begleitenden Symptome wie Sodbrennen und Säurerückfluss nach einer standardisierten Methode ausgewertet. In den ausgewählten Studien musste jeweils mindestens 1 Säurerückfluss-Symptom innerhalb von 1 Woche verzeichnet werden. Die Diagnose von GORD basierte in diesen Studien auf endoskopischer Beurteilung, mit Ausnahme einer Studie, in der die Einbeziehung der Patienten ausschließlich auf der Symptomatik basierte.

In diesen Studien lag der Prozentsatz der Patienten, die nach 7 Tagen eine vollständige Linderung des Sodbrennens erlebten, zwischen 54,0% und 80,6 % in der Pantoprazol-Gruppe. Nach 14 und 28 Tagen wurde eine vollständige Linderung des Sodbrennens bei 62,9 % bis 88,6 % und 68,1 % bis 92,3 % der Patienten erreicht.

Bei der vollständigen Linderung des Säurerückflusses wurden ähnliche Ergebnisse wie beim Sodbrennen erzielt. Nach 7 Tagen lag der Prozentsatz der Patienten, die eine vollständige Linderung des Säurerückstaus erlebten, zwischen 61,5 % und 84,4 %, nach 14 Tagen zwischen 67,7 % und 90,4 % und nach 28 Tagen zwischen 75,2 % und 94,5 %.

Pantoprazol erwies sich durchgehend gegenüber Placebo und H₂RAs überlegen und nicht schlechter im Vergleich zu anderen PPIs. Der Grad der Linderung der Säurerefluxsymptome war größtenteils unabhängig vom ursprünglichen GORD-Stadium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik unterscheidet sich nicht bei einmaliger oder wiederholter Anwendung. Im Dosierungsbereich zwischen 10 und 80 mg ist die Plasmakinetik von Pantoprazol sowohl nach oraler als auch intravenöser Anwendung linear.

Resorption

Pantoprazol wird nach oraler Anwendung schnell und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette liegt bei ca. 77 %.

Die maximale Serumkonzentration (C_{\max}) von ca. 1 – 1,5 µg/ml wird im Durchschnitt 2 – 2,5 h nach Anwendung (t_{\max}) einer oralen Einzeldosis von 20 mg erreicht. Diese Werte bleiben bei einer Mehrfachdosis unverändert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit (AUC oder C_{\max}) nicht, setzt aber die Variabilität der lag-Zeit (t_{lag}) herauf.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 0,15 l/kg und die Serumproteinbindung bei etwa 98 %.

Verstoffwechslung und Ausscheidung

Die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. Für die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) wurde ca. 1 h berechnet. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen in der Belegzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekreteionshemmung).

Pantoprazol wird fast ausschließlich durch die Leber abgebaut. Der größte Teil der Metaboliten (ca. 80%) wird renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces. Sowohl im Serum als auch im Urin ist der Hauptmetabolit das mit Sulfat konjugierte Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Pantoprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (incl. Dialyse-Patienten, da Pantoprazol nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert wird) erfordert keine Dosisreduktion. Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Obwohl der Hauptmetabolit

eine verlängerte Halbwertszeit (2 - 3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberschädigung (Klasse A, B und C nach Child-Pugh) verlängert sich die Halbwertszeit auf Werte zwischen 3 h und 7 h, und die AUC-Werte sind um den Faktor 3 - 6 erhöht; die maximale Serumkonzentration nimmt gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,3 zu.

Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und C_{max} bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden hat keine klinische Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden. Weiterhin traten bei einer Studie Papillome squamöser Zellen im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um einen indirekten Mechanismus infolge der stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der chronischen, hochdosierten Gabe der Substanz handelt.

In den 2-Jahres-Studien an Nagetieren wurde bei Ratten (in nur einer Studie) und weiblichen Mäusen eine erhöhte Zahl von Lebertumoren beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert wurden.

Ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse wurde in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) bei Ratten in einer 2-Jahres-Studie beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen. Aufgrund der geringen therapeutischen Dosis im Menschen sind Nebenwirkungen an der Schilddrüse nicht zu erwarten.

Tierexperimentelle Studien an Ratten ergaben einen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) von 5 mg/kg für Embryotoxizität. Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf eine teratogene Wirkung. Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht. Sie nimmt dabei mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration im Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern

Natriumcarbonat
Mannitol (E421)
Crospovidon
Povidon (K90)
Calciumstearat

Überzug

Hypromellose
Povidon (K25)
Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Propylenglycol
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Triethylcitrat

Drucktinte

Schellack
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen
Titandioxid (E171)
Entschäumer DC 1510

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen mit 7 oder 14 magensaftresistenten Tabletten oder
Alu/Alu- Blisterpackungen mit Kartonverstärkung mit 7 oder 14 magensaftresistenten Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz
Germany
Telephone: +49-(0)7531-84-0
Telefax: +49-(0)7531-84-2474

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Detaillierte Informationen über dieses Arzneimittel sind auf der Homepage der European Medicines Agency (EMA) erhältlich: <http://www.emea.europa.eu>

ANNEX II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Nycomed GmbH
Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
D-16515 Oranienburg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das nicht der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanzsystem, wie in der im Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags präsentierten Version 3.0 vom 07.11.2008 beschrieben, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

PSUR

Die Einreichungsdaten der PSUR für CONTROLOC Control 20 mg Filmtabletten sollen sich an den Einreichungsdaten der PSUR des Referenzarzneimittels orientieren.

ANNEX III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BLISTER
UMKARTON FÜR BLISTER MIT KARTONVERSTÄRKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CONTROLOC Control 20 mg magensaftresistente Tabletten
Pantoprazol

2. WIRKSTOFF(E)

Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium 1.5 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 magensaftresistente Tabletten
14 magensaftresistente Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Tabletten unzerkaut schlucken.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, saures Aufstoßen) bei Erwachsenen. Nehmen Sie eine Tablette (20 mg) täglich. Überschreiten Sie diese empfohlene Tagesdosis nicht. Bei diesem Arzneimittel tritt eine Linderung möglicherweise nicht sofort ein.

Lindert Sodbrennen

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

CONTROLOC Control 20 mg

ANGABEN AUF DER INTERMEDIÄR VERPACKUNG

KARTONVERSTÄRKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CONTROLOC Control 20 mg magensaftresistente Tabletten
Pantoprazol

2. WIRKSTOFF(E)

Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium 1.5 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Beachten Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 magensaftresistente Tabletten
14 magensaftresistente Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Tabletten unzerkaut schlucken.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen..

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, Rückfluss von Magensäure) bei Erwachsenen. Nehmen Sie eine Tablette (20 mg) täglich. Überschreiten Sie diese empfohlene Tagesdosis nicht. Bei diesem Arzneimittel tritt eine Linderung möglicherweise nicht sofort ein.

Lindert Sodbrennen.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CONTROLOC Control 20 mg magensaftresistente Tabletten
Pantoprazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Nycomed GmbH

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

CONTROLOC Control 20 mg magensaftresistente Tabletten Pantoprazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, da sie wichtige Informationen für Sie enthält.

Dieses Arzneimittel ist ohne Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss CONTROLOC Control jedoch vorschriftsmäßig eingenommen werden.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder nach 2 Wochen keine Besserung eintritt, müssen Sie auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.
- Sie sollten CONTROLOC Control nicht ohne ärztlichen Rat länger als 4 Wochen einnehmen.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist CONTROLOC Control und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von CONTROLOC Control beachten?
3. Wie ist CONTROLOC Control einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CONTROLOC Control aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST CONTROLOC CONTROL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

CONTROLOC Control enthält den Wirkstoff Pantoprazol, der eine Art Pumpe, welche die Magensäure herstellt, blockiert. Das hat zur Folge, dass die Säuremenge im Magen reduziert wird.

CONTROLOC Control wird angewendet zur kurzzeitigen Behandlung von Reflux-Symptomen (z. B. Sodbrennen, saures Aufstoßen) bei Erwachsenen. Reflux ist der Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre, die sich schmerzhaft entzünden kann. Dies kann Symptome verursachen wie ein schmerzhaftes, zur Kehle aufsteigendes Brennen im Brustbereich (Sodbrennen) sowie einen sauren Geschmack im Mund (Säurerückfluss).

Bereits nach einem Behandlungstag mit CONTROLOC Control können Ihre Symptome von Rückfluss und Sodbrennen gelindert werden, dieses Arzneimittel muss aber keine sofortige Erleichterung bringen. Zur Linderung der Symptome kann es nötig sein, die Tabletten an 2 – 3 aufeinanderfolgenden Tagen einzunehmen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON CONTROLOC CONTROL BEACHTEN?

CONTROLOC Control darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Pantoprazol, gegen Soja oder einen der sonstigen Bestandteile von CONTROLOC Control sind (aufgelistet in Abschnitt 6 „Was CONTROLOC Control enthält“)
- wenn Sie gleichzeitig ein Arzneimittel einnehmen, das Atazanavir enthält (zur Behandlung einer HIV-Infektion).
- wenn Sie unter 18 Jahre alt sind
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von CONTROLOC Control ist erforderlich

Sprechen Sie zuerst mit ihrem Arzt, wenn

- Sie sich einer Behandlung von Sodbrennen oder Verdauungsstörungen für 4 Wochen oder länger unterziehen mussten
- Sie älter als 55 Jahre sind und täglich Verdauungsstörungen mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln behandeln
- Sie älter als 55 Jahre sind und unter neuen oder kürzlich veränderten Symptomen leiden
- Sie in der Vergangenheit ein Magengeschwür oder eine Magenoperation hatten
- Sie unter Leberproblemen oder Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der Augen) leiden
- Sie wegen starker Beschwerden oder ernsthafter Krankheitszustände regelmäßig Ihren Arzt aufsuchen
- geplant ist, dass bei Ihnen eine Endoskopie oder ein Atemtest, genannt ¹³C-Harnstoff-Atemtest, durchgeführt wird.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, bevor oder nach dem Einnehmen dieses Arzneimittels, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich bemerken, welches ein Hinweis auf eine andere, ernsthaftere Erkrankung sein könnte:

- unbeabsichtigter Gewichtsverlust (nicht auf eine Diät oder ein Trainingsprogramm zurückzuführen)
- Erbrechen, insbesondere bei wiederholtem Erbrechen
- Erbrechen von Blut; dies kann wie dunkler Kaffeesatz im Erbrochenen aussehen
- Blut im Stuhl, der schwarz oder teerig aussehen kann
- Schluckbeschwerden oder Schmerzen beim Schlucken
- Blässe und Schwächegefühl (Anämie)
- Schmerzen in der Brust
- Magenschmerzen
- schwere und/oder anhaltende Durchfälle, da CONTROLOC Control mit einem leichten Anstieg von infektiösen Durchfallerkrankungen in Verbindung gebracht wird

Eventuell wird Ihr Arzt einige Untersuchungen anordnen.

Teilen Sie Ihrem Arzt vor einer geplanten Blutuntersuchung mit, dass Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Bereits nach einem Behandlungstag mit CONTROLOC Control können Ihre Symptome von Säurerückfluss und Sodbrennen gelindert werden, aber dieses Arzneimittel muss keine sofortige Erleichterung bringen. Sie sollten es nicht zur Vorbeugung einnehmen.

Wenn Sie über längere Zeit an wiederholtem Sodbrennen oder Verdauungsstörungen leiden, denken Sie daran, regelmäßig Ihren Arzt aufzusuchen.

Bei Einnahme von CONTROLOC Control mit anderen Arzneimitteln

CONTROLOC Control kann die Wirksamkeit anderer Arzneimittel beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Ketoconazol (angewendet bei Pilzinfektionen)
- Warfarin oder Phenprocoumon (angewendet zur Blutverdünnung und zur Vorbeugung von Gerinnseln). Möglicherweise sind zusätzliche Blutuntersuchungen erforderlich.
- Atazanavir (angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen). Atazanavir darf nicht gleichzeitig mit Pantoprazol eingenommen werden.

Nehmen Sie CONTROLOC Control nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln ein, die die Magensäuremenge reduzieren, wie anderen Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, Lansoprazol oder Rabeprazol) oder einem H₂-Antagonisten (z. B. Ranitidin, Famotidin).

Sollte es jedoch erforderlich sein, dürfen Sie CONTROLOC Control zusammen mit Antacida (z.B. Magaldrat, Alginsäure, Natriumbicarbonat, Aluminiumhydroxid, Magnesiumcarbonat oder Kombinationen davon) einnehmen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies gilt auch für pflanzliche oder homöopathische Mittel.

Bei Einnahme von CONTROLOC Control zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit vor einer Mahlzeit heruntergeschluckt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie CONTROLOC Control nicht ein, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Wenn Nebenwirkungen wie Schwindel oder Sehstörungen auftreten, sollten Sie kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CONTROLOC Control

CONTROLOC Control enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Wenn Sie allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

3. WIE IST CONTROLOC CONTROL EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie CONTROLOC Control immer genau nach der Anweisung in dieser Gebrauchsinformation ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Nehmen Sie eine Tablette täglich. Überschreiten Sie diese empfohlene Tagesdosis von 20mg Pantoprazol nicht.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel über mindestens 2-3 aufeinander folgende Tage ein. Beenden Sie die Einnahme von CONTROLOC Control, wenn Sie vollständig beschwerdefrei sind. Bereits nach einem Behandlungstag mit CONTROLOC Control können Ihre Symptome von saurem Aufstoßen und Sodbrennen gelindert werden, dieses Arzneimittel muss aber keine sofortige Erleichterung bringen.

Wenn Sie nach 2 Wochen dauerhafter Anwendung dieses Arzneimittels keine Besserung der Beschwerden feststellen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Nehmen Sie CONTROLOC Control nicht länger als 4 Wochen, ohne Ihren Arzt aufzusuchen.

Nehmen Sie die Tablette täglich zur gleichen Zeit vor einer Mahlzeit ein. Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit etwas Wasser herunter. Zerbeißen oder zerbrechen Sie die Tablette nicht.

Kinder und Jugendliche

CONTROLOC Control sollte nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge CONTROLOC Control eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker. Wenn möglich, nehmen Sie das Arzneimittel und diese Gebrauchsinformation mit. Es sind keine Symptome einer Überdosierung bekannt.

Wenn Sie die Einnahme von CONTROLOC Control vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie einfach zum nächsten Einnahmezeitpunkt Ihre normale Dosis ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel können CONTROLLOC Control Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, oder wenden Sie sich an die Unfallstation des nächsten Krankenhauses, wenn eine der folgenden **schweren Nebenwirkungen** bei Ihnen auftritt. Nehmen Sie keine weiteren Tabletten ein und nehmen Sie diese Packungsbeilage und/oder die Tabletten mit.

- **schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (selten):** Überempfindlichkeitsreaktionen, sogenannte anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock und Angioödem. Typische Symptome sind: Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge und/oder Kehle, was möglicherweise zu Schluck- oder Atembeschwerden führt, Quaddeln (Nesselsucht), starker Schwindel mit sehr schnellem Herzschlag und starken Schweißausbrüchen.
- **schwere Hautreaktionen (Häufigkeit nicht bekannt):** Hautausschlag mit Schwellungen, Blasenbildung oder Schuppung der Haut, Hauterosionen und leichten Blutungen an Augen, Nase, Mund oder Genitalien und schneller Verschlechterung des Allgemeinzustands oder Hautausschlag bei Sonneneinwirkung.
- **andere schwere Reaktionen (Häufigkeit nicht bekannt):** Gelbfärbung der Haut und der Augen (aufgrund einer schweren Leberschädigung) oder Nierenprobleme wie schmerzhaftes Harnlassen und Schmerzen im unteren Rückenbereich mit Fieber.

Nebenwirkungen können mit bestimmten Häufigkeiten auftreten, die wie folgt definiert sind:

- sehr häufig: betrifft mehr als 1 Anwender von 10
 - häufig: betrifft 1 bis 10 Anwender von 100
 - gelegentlich: betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000
 - selten: betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000
 - sehr selten: betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000
 - nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
- **Gelegentliche Nebenwirkungen:**
Kopfschmerzen, Schwindel, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Schmerzen und Beschwerden im Oberbauch, Hautausschlag oder Nesselsucht, Juckreiz, Schwächegefühl, Erschöpfungsgefühl oder allgemeines Unwohlsein, Schlafstörungen, Anstieg der Leberenzyme im Bluttest.
 - **Seltene Nebenwirkungen:**
Sehstörungen wie verschwommene Sicht, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gewichtsschwankungen, erhöhte Körpertemperatur, Schwellungen an den Gliedmaßen, allergische Reaktionen, Depressionen, erhöhte Bilirubin- und Fettwerte im Blut (nachweisbar in Bluttests).
 - **Sehr seltene Nebenwirkungen:**
Desorientiertheit, Abnahme der Anzahl der Blutplättchen, was möglicherweise eine stärkere Neigung zu Blutungen und blauen Flecken bewirkt, Abnahme der Anzahl weißer Blutkörperchen, was möglicherweise zu häufigerem Auftreten von Infektionen führt.
 - **Häufigkeit nicht bekannt:**
Halluzinationen, Verwirrung (besonders bei Patienten, in deren Krankheitsgeschichte diese Symptome bereits aufgetreten sind), Abnahme des Natriumspiegels im Blut.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST CONTROLOC CONTROL AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen CONTROLOC Control nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was CONTROLOC Control enthält

- Der Wirkstoff ist Pantoprazol. Eine Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium 1.5 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Kern: Natriumcarbonat, Mannitol, Crospovidon, Povidon (K90), Calciumstearat.
 - Überzug: Hypromellose, Povidon (K25), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Triethylcitrat.
 - Druckfarbe: Schellack, Eisen(III)-oxid, Eisen(II,III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Titandioxid (E171) und Entschäumer DC 1510.

Wie CONTROLOC Control aussieht und Inhalt der Packung

Die magensaftresistenten Tabletten sind gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „P20“ auf einer Seite.

CONTROLOC Control ist in Alu/Alu-Blisterpackungen mit oder ohne Kartonverstärkung erhältlich. Packungen mit 7 oder 14 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Straße 2, 78467 Konstanz
Deutschland

Hersteller

Nycomed GmbH
Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstraße 70–98, 16515 Oranienburg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, wenden Sie sich bitte an den Pharmazeutischen Unternehmer.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen über diese Arzneimittel sind auf der Homepage der European Medicines Agency (EMA) erhältlich: <http://www.ema.europa.eu/>

Die folgenden Empfehlungen zum Lebenswandel und zur Änderung der Ernährung können zusätzlich helfen, Sodbrennen und säurebedingte Symptome zu lindern.

- Vermeiden Sie große Mahlzeiten

- Essen Sie langsam
- Hören Sie mit dem Rauchen auf
- Reduzieren Sie den Konsum von Alkohol und Koffein
- Reduzieren Sie Ihr Gewicht (bei Übergewicht)
- Vermeiden Sie enganliegende Kleidung und Gürtel
- Vermeiden Sie, weniger als drei Stunden vor dem Zubettgehen zu essen
- Schlafen Sie mit erhöhtem Kopfteil (falls Sie unter Schlafstörungen leiden)
- Reduzieren Sie den Verbrauch an Lebensmitteln, die Sodbrennen verursachen. Dazu gehören: Schokolade, Pfefferminze, fettiges und frittiertes Essen, säurehaltige Lebensmittel, scharfes Essen, Zitrusfrüchte und Fruchtsäfte, Tomaten.

ANHANG IV

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE VERSAGUNG IN BEZUG AUF DEN ANSPRUCH AUF UNTERLAGENSCHUTZ
FÜR EIN JAHR**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE VERSAGUNG IN BEZUG AUF DEN ANSPRUCH AUF UNTERLAGENSCHUTZ FÜR EIN JAHR

Unter Bezugnahme auf Artikel 74a der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung ersuchte der Antragsteller um einjährigen Unterlagenschutz für die Daten, die für die Änderung der Einstufung des Arzneimittels von „verschreibungspflichtig“ zu „nicht verschreibungspflichtig“ vorgelegt wurden. Für einen solchen Unterlagenschutz ist es erforderlich, dass die Änderung der Einstufung „aufgrund signifikanter vorklinischer oder klinischer Versuche“ genehmigt worden ist.

Die Begründung des Antragstellers basierte auf 6 „nicht veröffentlichten“ Studien – von denen 5 vollständig und eine lediglich als Zusammenfassung zur Verfügung standen – die zur Stützung des Antrags vorgelegt wurden (BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 und BY1023/VMG309). Es wurde erklärt, dass diese 6 Studien die vorgeschlagene neue Indikation und Behandlungsdauer unterstützen, da sie in mindestens einem Fall refluxbedingte Symptome in den ersten 14 Tagen der Behandlung mit Pantoprazol erfassen und daher für den Antrag als maßgeblich beurteilt werden. Studie BY1023/BGI022 wurde besonders hervorgehoben. Im Verlauf des Verfahrens untermauerte der Antragsteller die Begründung weiter. Der Antragsteller betonte, dass diese Studien die Wirksamkeit unter den nicht verschreibungspflichtigen Bedingungen im Hinblick auf die vorgeschlagene Indikation und damit verbundene Dosierung, die sich von derjenigen des verschreibungspflichtigen Arzneimittels unterscheidet, belegten. Neben Studie BGI022 (CSR 257/2004) bezog sich der Antragsteller auf Studie MEX020 (CSR 200/2004). Ferner verwies der Antragsteller auf die Studien BF010 (CSR 298E/99) und VMG309 (CSR 323/2004), die nach seiner Auffassung Daten für eine frühzeitig einsetzende Linderung der Refluxsymptome lieferten. Insgesamt ging der Antragsteller davon aus, dass die neuen Daten aus den zuvor erwähnten Studien die Einstufung des Arzneimittels als „nicht verschreibungspflichtig“ maßgeblich unterstützten, da sie sich auf die Beurteilung auswirkten und für diese relevant waren.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) prüfte die vorgelegten klinischen Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen in Artikel 74a der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung zur Unterstützung der Einstufung von CONTROLLOC Control 20 mg magensaftresistente Tabletten als „Arzneimittel, das nicht der Verschreibungspflicht unterliegt“.

Von den 17 zur Unterstützung des Antrags eingereichten Studien bildeten die folgenden 11 Studien keine Grundlage für das Ersuchen des Antragstellers auf Unterlagenschutz:

Studien-Nr. (CSR-Nr.)	Primärziel	Sekundärziel	Behandlung	Dauer	N (ITT)	Ergebnisse
BY1023/BGSA017 (245/98)	Linderung des Sodbrennens bei GORD der Stufe 0	Zeit bis zur Freiheit von GORD-Schlüsselsymptomen	Pan 20, Placebo	2 Wochen	219	Pantoprazol war Placebo überlegen
BY1023/FK3059 (93/2001)	Linderung der Schlüsselsymptome bei GORD nach 28 Tagen	Linderung der Schlüsselsymptome bei GORD nach 14 Tagen	Pan 20, Ran 300 einmal täglich	4 Wochen	338	Pantoprazol war Ranitidin überlegen
BY1023/VMG306 (302/98)	Linderung der Symptome bei GORD der Stufe 0/I nach 4 Wochen Behandlung	Linderung des Leitsymptoms nach 2 Wochen Behandlung	Pan 20, Ran 150 bid	4 Wochen	356	Pantoprazol war Ranitidin überlegen
BY1023/VMG305 (301/98)	Linderung der Symptome bei GORD der Stufe 0/I nach 4 Wochen Behandlung	Linderung der GORD-Symptome nach 2 Wochen Behandlung	Pan 20, Lan 15	4 Wochen	375	Pantoprazol war Lansoprazol nach 4 Wochen Behandlung nicht unterlegen
BY1023/M3-316 (152/2003)	Linderung der Symptome bei	Bewertung der GI-Symptome an Tag 14	Pan 20, 40	4 Wochen	421	Pantoprazol war wirksam

	GORD der Stufe A-D	und 28				und gut verträglich
BY1023/M3-320 (170/2003)	Zeit bis zur ersten Symptomlinderung GORD-bedingter Symptome bei GORD der Stufe 0	Linderung GORD-bedingter Symptome nach 14 und 28 Tagen	Pan 20, Eso 20	4 Wochen	529	Beide PPI waren vergleichbar wirksam; Pantoprazol war Esomeprazol nicht unterlegen
BY1023/FK3034 (166/95)	Endoskopische Heilung von GORD der Stufe I	Linderung der GORD-Leitsymptome und anderer GI-Symptome	Pan 20, Ran 300 einmal täglich	4/8 Wochen	209	Pantoprazol war signifikant wirksamer als Ranitidin
BY1023/BGSA006 (208/95)	Endoskopische Heilung von GORD der Stufe I	Linderung der GORD-Leitsymptome und anderer GI-Symptome	Pan 20, Ran 300 einmal täglich	4/8 Wochen	201	Pantoprazol war signifikant wirksamer als Ranitidin
3001A1-300-US (319E/98)	Endoskopische Heilung erosiver Ösophagitis	Linderung typischer GORD-Symptome	Pan 10, 20, 40, Pla	4/8 Wochen	603	Pantoprazol war signifikant wirksamer als Placebo
3001A1-301-US (320E/98)	Endoskopische Heilung erosiver Ösophagitis	Linderung typischer GORD-Symptome	Pan 20, 40, Niz 150 bid	4/8 Wochen	243	Pantoprazol war signifikant wirksamer als Nizatidin
BY1023/UK005 (303/98)	Endoskopische Heilung von GORD der Stufe I nach 4 Wochen	Endoskopische Heilung von GORD der Stufe I nach 8 Wochen, Besserung der GORD-Symptome nach 2 und 4 Wochen	Pan 20, Ome 20	4/8 Wochen	327	Pantoprazol und Omeprazol waren ähnlich wirksam

CSR = Klinischer Studienbericht, N = Anzahl der Patienten, Eso = Esomeprazol, Lan = Lansoprazol, Niz = Nizatidin, Ome = Omeprazol, Pan = Pantoprazol, Pla = Placebo, Ran = Ranitidin, bid = zweimal täglich
GORD = gastroösophageale Refluxkrankheit, GI = gastrointestinal

Ausgehend von den vorstehend aufgeführten Ergebnissen vertrat der CHMP die folgende Ansicht:

- Pantoprazol 20 mg ist bei der Kurzzeitbehandlung von GORD-Symptomen wirksam;
- die Begründung des Antragstellers für die Extrapolation der Ergebnisse dieser Studie auf die vorgeschlagenen nicht-verschreibungspflichtigen Bedingungen ist annehmbar;
- das Sicherheitsprofil von Pantoprazol ist gut belegt und annehmbar.

Von den 17 zur Unterstützung des Antrags eingereichten Studien bildeten die folgenden 6 Studien die Grundlage für das Ersuchen des Antragstellers auf Unterlagenschutz:

Studien-Nr. (CSR No.)	Primärziel	Sekundärziel	Behandlung	Dauer	N (ITT)	Ergebnisse	Kommentare
BY1023/BG1022 (257/2004)	Linderung des Sodbrennens bei GORD der Stufe 0/I an Tag 14	Linderung des Sodbrennens bei GORD der Stufe 0/I an Tag 28	Pan 20, Ran 150 bid	4 Wochen	344	Pantoprazol war Ranitidin bei der Linderung der GORD-Symptome überlegen	Die Ergebnisse sind den Ergebnissen in veröffentlichten Studien (FK3059, VMG306, FK3034 und BGSA006) vergleichbar.
BY1023/BF010 (298E/99)	Linderung des Sodbrennens bei GORD der Stufe 0	Lebensqualität, Zeit bis zur Linderung des Sodbrennens	Pan 20, Ome 10	4/8 Wochen	331	Beide Arzneimittel waren ähnlich wirksam	Veröffentlichte Studien zeigten die Nicht-Unterlegenheit von Pantoprazol im Vergleich zu anderen PPI (Studie VMG305 und M3-320)
BY1023/VMG309 (323/2004)	Linderung des Sodbrennens bei GORD der	Linderung der GORD-Symptome,	Pan 20, Ome 10	2 Wochen	521	Beide PPI waren vergleichbar	Veröffentlichte Studien lassen auf Nicht-

	Stufe I nach 1 und 2 Wochen Behandlung	Zeit bis zur Linderung des Sodbrennens				wirksam; Pantoprazol war Omeprazol nicht unterlegen, nicht-signifikanter primärer Endpunkt	Unterlegenheit von Pantoprazol im Vergleich zu anderen PPI schließen (Studie VMG305 und M3-320)
BY1023/ESP009 (396/2004)	Endoskopische Heilung von GORD der Stufe I nach 8 Wochen Behandlung	Endoskopische Heilung von GORD der Stufe I nach 4 Wochen Behandlung	Pan 20, Ran 150 bid	4/8 Wochen	270	Pantoprazol war Ranitidin überlegen	Die Ergebnisse sind den Ergebnissen in veröffentlichten Studien (FK3059, VMG306, FK3034 und BGSA006) vergleichbar.
BY1023/MEX020 (200/2004)	Endoskopische Heilung von GORD der Stufe I	Linderung der GORD-Symptome nach 7 und 28 Tagen Behandlung	Pan 20, Ome 10	4/8 Wochen	346	Pantoprazol und Omeprazol waren ähnlich wirksam	Veröffentlichte Studien zeigten Nicht-Unterlegenheit von Pantoprazol im Vergleich zu anderen PPI (Studie VMG305 und M3-320)
BY1023/FK3037 (105/96)	Endoskopische Heilung von GORD der Stufe II/III nach 4 und 8 Wochen Behandlung	Linderung der Symptome nach 2 und 4 Wochen Behandlung	Pan 20, 40, 80	4/8 Wochen	322	Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen	Ähnliche Ergebnisse liegen in der veröffentlichten Studie M3-316 vor.

CSR = Klinischer Studienbericht, N = Anzahl der Patienten, Eso = Esomeprazol, Lan = Lansoprazol, Niz = Nizatidin, Ome = Omeprazol, Pan = Pantoprazol, Pla = Placebo, Ran = Ranitidin, bid = zweimal täglich
GORD = gastroösophageale Refluxkrankheit, GI = gastrointestinal

In Bezug auf die vorstehend aufgeführten 6 Studien stellte der CHMP Folgendes fest (siehe auch die Kommentare in der vorstehenden Tabelle):

- BGI022 (CSR 257/2004)
In dieser zulassungsrelevanten Studie waren die Unterschiede zwischen Pantoprazol 20 mg und Ranitidin 150 mg signifikant, wobei jedoch die Schlussfolgerungen der unveröffentlichten Studie BGI022 denjenigen der veröffentlichten vergleichenden Studie VMG306 zu Ranitidin 150 mg sehr ähnlich waren und den Antrag insgesamt nicht maßgeblich aufwerten.
- BF010 (CSR 298E/99)
In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Omeprazol 10 mg mit derjenigen von Pantoprazol 20 mg an Tag 28 bei Patienten mit endoskopisch nicht nachgewiesener Ösophagitis verglichen. In dem Studienbericht wurden keine Daten für Tag 14 vorgelegt. Unter nicht verschreibungspflichtigen Bedingungen würden sich die Patienten auf eigene Initiative an ihren Arzt wenden, falls nach 14 Tagen keine Besserung der Symptomatik erreicht worden wäre, was den Wert der Studie in dem nicht verschreibungspflichtigen Kontext begrenzt. Darüber hinaus beträgt die Eingangsdosis für Omeprazol bei Refluxkrankheit in der Regel 20 mg, und 10 mg Omeprazol sind therapeutisch nicht gleichwertig zu 20 mg Pantoprazol. Die Studie umfasste eine Behandlungsphase C (Tag 29 – 56), aber auch diese besitzt für eine nicht verschreibungspflichtige Anwendung über höchstens 28 Tage keine Relevanz. Insgesamt liefert die Studie keine relevanten Daten, die dem initialen Behandlungszeitraum von bis zu 14 Tagen für das nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel entsprechen. Zusätzlich wurde in anderen Studien die Wirksamkeit von Pantoprazol mit derjenigen anderer PPI (Lansoprazol, Esomeprazol) verglichen und dabei erwies sich, dass Pantoprazol diesen anderen PPI im Hinblick auf die Linderung der Symptome Sodbrennen und saures Aufstoßen (Studie VMG305 und M3-320) nicht unterlegen ist.
- VMG309 (CSR 323/2004)
In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Omeprazol 10 mg mit derjenigen von Pantoprazol 20 mg nach ein- und zweiwöchiger Behandlung verglichen. Im Hinblick auf die

Linderung der Symptome waren die beiden Arzneimittel vergleichbar, obwohl sich zwischen den Gruppen am Ende von Woche 1 keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen ließen. Für Woche 2 wurde keine Analyse der Linderungsrates vorgelegt. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit denen anderer veröffentlichter Studien (Studie VMG305 und M3-320), die zeigten, dass die Wirksamkeit von Pantoprazol der anderer PPI (wie Lansoprazol und Esomeprazol) nicht unterlegen ist.

- ESP009 (CSR 396/2004)

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von 20 mg Pantoprazol einmal täglich mit derjenigen von 150 mg Ranitidin zweimal täglich in Bezug auf eine Heilung der Ösophagitis und die Freiheit von GORD-Symptomen nach der Behandlung verglichen. Pantoprazol war Ranitidin bei der Behandlung der GORD-Schlüsselsymptome überlegen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in den Studien FK3059, VMG306, FK3034 und BGSA006, die für 20 mg Pantoprazol ebenfalls eine Überlegenheit bei der Behandlung von Refluxsymptomen gegenüber 300 mg Ranitidin ergaben.

- MEX020 (CSR 200/2004)

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von 20 mg Pantoprazol mit der von 10 mg Omeprazol an Tag 28 bei Patienten mit Reflux-Ösophagitis verglichen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Pantoprazol 20 mg im Vergleich zu Omeprazol 10 mg zwar während der ersten 7 Tage die Tendenz zu einer schnelleren Linderung der Symptome aufweist, nach 7 Tagen, 4 Wochen oder 8 Wochen Behandlung zwischen den Gruppen aber keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt wurden. Von dieser Studie wurden keine Daten für Tag 14 bereitgestellt. Diese Studie hat dieselben Mängel, die vorstehend für Studie BF010 beschrieben wurden: da Tag 14 fehlt, hat diese Studie begrenzten Wert im nicht-verschreibungspflichtigen Kontext, in dem sich die Patienten auf eigene Initiative an ihren Arzt wenden würden, falls bis Tag 14 keine Linderung der Symptomatik zu verzeichnen wäre. Die Anfangsdosis für Omeprazol beträgt bei Reflux-Krankheit in der Regel 20 mg; 10 mg Omeprazol ist 20 mg Pantoprazol therapeutisch nicht äquivalent. Ferner wurde die Wirksamkeit von Pantoprazol in anderen Studien mit der anderer PPI (Lansoprazol, Esomeprazol) verglichen, und dabei wurde festgestellt, dass Pantoprazol diesen PPI bei der Linderung der Symptome Sodbrennen und saures Aufstoßen nicht unterlegen ist (Studie VMG305 und M3-320).

- FK3037 (CSR 105/96)

In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pantoprazol 20 mg, 40 mg oder 80 mg im Hinblick auf eine Heilung der Ösophagitis und die Freiheit von GORD-Symptomen verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass alle oben aufgeführten Dosen hinsichtlich der Behandlung von GORD wirksam und vergleichbar waren. Ähnliche Ergebnisse lieferte die veröffentlichte Studie M3-316, in der die Wirksamkeit von 20 und 40 mg Pantoprazol bei der Behandlung von GORD-Symptomen verglichen wurde.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Um die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit zu untermauern, stützt sich der Antrag auf die Ergebnisse von 17 klinischen Studien. Keine der sechs oben genannten Studien liefert Daten zur Stützung der vorgeschlagenen Indikation und Behandlungsdauer, die nicht aus den anderen elf im Antrag vorgelegten Studien abgeleitet werden könnten. Aus diesem Grunde liefern die sechs oben aufgeführten Studien keine klinischen Daten, die sich maßgeblich auf die Beurteilung des Antrags auswirken würden –

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die vom Antragsteller vorgelegten Studien BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 und BY1023/VMG309, für die der einjährige Unterlagenschutz beantragt wird, im Hinblick auf die Einstufung von CONTROLLOC Control 20 mg magensaftresistente Tabletten als „Arzneimittel, das nicht der Verschreibungspflicht unterliegt“ nicht relevant und erforderlich sind.