

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CONTROLOC Control 20 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Excipient : contient 1,06 microgramme de lécithine de soja par comprimé gastro-résistant.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant

Comprimé enrobé jaune, ovale et biconvexe portant sur une face « P20 » imprimé à l'encre brune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-oesophagien (par exemple pyrosis, régurgitation acide) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 20 mg de pantoprazole (un comprimé) par jour.

La prise des comprimés pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour l'obtention d'une amélioration des symptômes. Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

La durée du traitement ne doit pas excéder 4 semaines sans avis médical.

En cas de persistance des symptômes après 2 semaines de traitement continu, le patient doit consulter un médecin.

Populations particulières

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé ou l'insuffisant hépatique ou rénal.

Utilisation chez l'enfant

L'utilisation de CONTROLOC Control n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à son efficacité et sa tolérance.

Mode d'administration

CONTROLOC Control 20 mg, comprimé gastro-résistant, ne doit pas être croqué ou écrasé. Il doit être avalé entier avec un peu d'eau avant un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, au soja ou à l'un des autres excipients (voir rubrique 6.1).

Ne doit pas être administré avec l'atazanavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas :

- De perte non intentionnelle de poids, anémie, saignement digestif, dysphagie, vomissements persistants ou vomissements avec du sang, car la prise de pantoprazole peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection sévère. Dans ces cas, une affection maligne doit être écartée.
- D'antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie digestive.
- De traitement symptomatique continu d'une digestion difficile ou d'un pyrosis depuis 4 semaines ou plus.
- De jaunisse, d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique.
- De toute autre maladie grave affectant l'état général.
- D'apparition de nouveaux symptômes ou modification récente de symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans.

Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type digestion difficile (dyspepsie) ou brûlures d'estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Plus particulièrement, les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement un médicament en vente libre en raison d'une digestion difficile ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.

Les patients ne doivent pas prendre simultanément un autre inhibiteur de la pompe à protons ou un anti-H₂

Les patients devant faire l'objet d'une endoscopie ou d'un test respiratoire à l'urée, doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés que les comprimés ne sont pas destinés à apporter un soulagement immédiat.

La prise de pantoprazole peut apporter un soulagement symptomatique après environ un jour de traitement. Toutefois, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le traitement pendant 7 jours en vue d'une disparition complète des brûlures d'estomac.

Le pantoprazole ne doit pas être pris à titre préventif.

Une diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, peut augmenter la quantité de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement par un anti-acide peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment à *Salmonella*, *Campylobacter* ou *C. difficile*.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

CONTROLOC Control peut réduire l'absorption des substances actives dont la biodisponibilité dépend du pH gastrique (par exemple kétoconazole).

L'administration concomitante d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg et d'oméprazole (40 mg une fois par jour) ou d'atazanavir 400 mg et de lansoprazole (dose unique de 60 mg) chez des volontaires sains a entraîné une réduction substantielle de la biodisponibilité de l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir est pH-dépendante, par conséquent le pantoprazole ne doit pas être administré avec l'atazanavir (voir rubrique 4.3).

Le pantoprazole est métabolisé au niveau du foie, par le système des isoenzymes du cytochrome P450. Une interaction entre le pantoprazole et d'autres substances métabolisées par le même système

enzymatique ne peut être exclue. Cependant, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques avec les médicaments suivants : carbamazépine, caféine, diazépam, diclofénac, digoxine, éthanol, glibenclamide, métoprolol, naproxène, nifédipine, phénytoïne, piroxicam, théophylline et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol.

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée lors de l'administration concomitante de phenprocoumone ou de warfarine au cours des études pharmacocinétiques cliniques, quelques cas isolés de modification de l'International Normalised Ratio (INR) ont été rapportés, lors de leur administration simultanée, après la mise sur le marché. En conséquence, chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques (par exemple phenprocoumone ou warfarine), le suivi de l'INR/taux de prothrombine est recommandé au début et à l'arrêt du traitement, ou en cas d'administration intermittente de pantoprazole.

Il n'existe pas d'interaction avec les antiacides administrés de manière concomitante.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du pantoprazole chez la femme enceinte. Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes de foetotoxicité ont été observés. Des études précliniques n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur le passage du pantoprazole dans le lait humain. Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets indésirables comme des sensations vertigineuses et /ou des troubles visuels (voir rubrique 4.8) peuvent survenir.

Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Environ 5% des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent rapportés sont une diarrhée et des céphalées, chez environ 1% des patients. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le pantoprazole.

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous sont classés selon l'ordre de fréquence suivant :

Très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole rapportés lors des essais cliniques et notifiés après commercialisation

Fréquence système d'organes	Peu fréquents	Rares	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie Leucopénie	
Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses			
Affections oculaires		Troubles visuels/ vision floue		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ; nausées / vomissements ; distension abdominale et météorisme ; constipation ; sécheresse buccale ; douleur et gêne abdominales			
Affections du rein et des voies urinaires				Néphrite interstitielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané / exanthème / Éruption ; prurit	Urticaire ; œdème de Quincke		Syndrome de Stevens-Johnson ; syndrome de Lyell ; érythème polymorphe ; photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies ; myalgies		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperlipidémie et augmentation de lipides (triglycérides, cholestérol) ; modification du poids		Hyponatrémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fatigue et malaise	Augmentation de la température corporelle ; œdème périphérique		

Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (dont réaction anaphylactique et choc anaphylactique)		
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques (transaminases, γ -GT)	Augmentation de la bilirubinémie		Lésion hépatocellulaire ; ictère ; insuffisance hépatocellulaire
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil	Dépression (et autres aggravations)	Désorientation (et autres aggravations)	Hallucinations ; confusion (particulièrement chez patients prédisposés) ; aggravation de ces troubles en cas de préexistence

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'est connu chez l'homme.

Des doses allant jusqu'à 240 mg par voie intraveineuse ont été administrées pendant deux minutes et ont été bien tolérées.

Le pantoprazole est fortement lié aux protéines et n'est donc pas facilement dialysable.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC02

Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est transformé en sa forme active, un sulfénamide cyclique, dans les canalicules acides de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme $H^+/K^+ ATP_{ase}$, c'est-à-dire la phase finale de la sécrétion acide gastrique.

Cette inhibition est dose-dépendante et concerne à la fois la sécrétion acide basale et stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en une semaine. Le pantoprazole diminue l'acidité gastrique et augmente proportionnellement la gastrinémie. Cette augmentation est réversible. Le pantoprazole se liant avec l'enzyme responsable de la phase terminale, il diminue la sécrétion acide indépendamment de l'origine du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est identique que la voie d'administration soit orale ou intraveineuse.

La gastrinémie à jeun est augmentée sous pantoprazole. En traitement de courte durée, les valeurs de gastrinémie ne dépassent pas les limites supérieures de la normale dans la plupart des cas. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une élévation excessive n'a été notée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) a été observée dans de rares cas lors du traitement au

long cours (de l'augmentation simple à l'hyperplasie adénomatoïde). Cependant, selon les études menées à ce jour, l'apparition de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques, tels que décrit chez l'animal (voir rubrique 5.3), n'a pas été observée chez l'homme.

Efficacité clinique

Une analyse rétrospective de 17 études menées chez 5960 patients atteints de reflux gastroduodénal (RGO), traités par le pantoprazole (20 mg) en monothérapie, a évalué les symptômes associés au reflux, par exemple pyrosis et régurgitation acide, selon une méthodologie standardisée. Les études sélectionnées devaient comporter au moins une mesure des symptômes de reflux acide à deux semaines. Dans ces études, le diagnostic de RGO a été établi par un examen endoscopique, à l'exception de l'une d'entre elles où l'inclusion des patients reposait uniquement sur la symptomatologie.

Au cours de ces études, dans le groupe pantoprazole, la disparition totale du pyrosis est intervenue chez 54,0 à 80,6% des patients au bout de 7 jours, chez 62,9% à 88,6% au bout de 14 jours et chez 68,1% à 92,3% au bout de 28 jours.

Les résultats concernant la disparition complète des régurgitations acides ont été similaires à ceux obtenus pour le pyrosis. Le pourcentage des patients ayant bénéficié d'une disparition complète des régurgitations acides a été de 61,5% à 84,4% au bout de 7 jours, de 67,7% à 90,4% au bout de 14 jours et de 75,2% à 94,5% au bout de 28 jours.

La supériorité du pantoprazole versus placebo et anti-H2 a été démontrée de manière constante, de même qu'une non-infériorité versus les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les taux de soulagement des symptômes de reflux acide ont été largement indépendants du stade initial du RGO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou répétée. Pour des doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

Absorption

Le pantoprazole est totalement et rapidement absorbé après une administration orale. La biodisponibilité absolue du comprimé a été d'environ 77%. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes en moyenne 2,0 h – 2,5 h (t_{max}) après la prise d'une dose orale unique de 20 mg et elles sont de l'ordre de 1 – 1,5 µg/ml ; ces valeurs restent constantes après administrations répétées. Une prise concomitante de nourriture n'a pas influencé la biodisponibilité (ASC ou C_{max}) mais a augmenté la variabilité du temps de latence (t_{lag})

Distribution

Le volume de distribution a été d'environ 0,15 l/kg et la liaison aux protéines sériques de 98%.

Métabolisme et excrétion

La clairance est d'environ 0,1 l/h/kg et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) d'environ 1 h. Il a été noté quelques cas isolés de sujets chez lesquels l'élimination est retardée. Le pantoprazole se fixant spécifiquement aux pompes à protons des cellules pariétales gastriques, sa demi-vie d'élimination ne rend pas compte de sa durée d'action beaucoup plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

Le pantoprazole est presque exclusivement métabolisé par le foie. L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des métabolites (environ 80%), le reste étant éliminé dans les fèces. Le principal métabolite retrouvé à la fois dans le sérum et les urines est le diméthylpantoprazole, sous la forme d'un sulfoconjugué. Sa demi-vie d'élimination (environ 1,5 h) n'est pas largement supérieure à celle du pantoprazole.

Populations particulières

Insuffisant rénaux

Aucune diminution de la dose de pantoprazole n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (y compris les patients dialysés, seules de très faibles quantités de pantoprazole étant dialysées). Comme chez le sujet sain, la demi-vie d'élimination du pantoprazole est courte. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement prolongée (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisants hépatiques

Chez des patients insuffisants hépatiques (classes A, B et C de Child-Pugh), malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 7 heures et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 6, l'administration du pantoprazole n'a que légèrement augmenté la concentration sérique maximale (x 1,3) comparativement au sujet sain.

Sujets âgés

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet plus jeune n'a aucune incidence clinique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours d'une étude de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses ont été trouvés au niveau de l'estomac antérieur du rat dans une étude. Le mécanisme conduisant à la formation de carcinoïdes gastriques sous l'effet de benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et permet de conclure qu'il s'agissait d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie survenue chez le rat apparaissant lors de traitements chroniques à dose élevée.

Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat (au cours d'une seule étude) et chez la souris femelle, et a été imputée à un métabolisme hépatique important du pantoprazole.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la dose la plus élevée (200 mg/kg) au cours d'une étude sur 2 ans. L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.

Lors d'études chez le rat, la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour l'embryotoxicité a été de 5 mg/kg. Les études n'ont montré aucune action sur la fertilité ni d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au fur et à mesure de l'avancement de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Carbonate de sodium, anhydre
Mannitol (E421)
Crospovidone
Povidone K90
Stéarate de calcium

Enrobage

Hypromellose

Povidone K25

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Propylène glycol

Copolymère acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1/1)

Laurylsulfate de sodium

Polysorbate 80

Citrate de triéthyle

Encre d'impression

Gomme laque

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Lécithine de soja

Dioxyde de titane (E171)

Antimousse DC 1510

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) ou plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) avec suremballage cartonné.

7 comprimés

14 comprimés ou 2x7 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nycomed GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

D-78467 Constance,

Allemagne

Téléphone : +49-(0)7531-84-0

Télécopie : +49-(0)7531-84-2474

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Nycomed GmbH
Site de production d'Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98, 16515 Oranienburg
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament non soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'un système de pharmacovigilance, comme décrit dans la version 3.0 en date du 07.11.2008 présenté dans le Module 1.8.1. de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est en place et fonctionnait avant et après que le médicament a été mis sur le marché.

PSUR

Le plan de soumission des rapports périodiques de pharmacovigilance de CONTROLOC 20 mg, comprimé gastro-résistant devra suivre le plan de soumission du princeps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI POUR LA PLAQUETTE
ETUI POUR LA PLAQUETTE SUREMBALLEE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CONTROLOC Control 20 mg, comprimé gastro-résistant
Pantoprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Lire la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés gastro-résistants
14 comprimés gastro-résistants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les comprimés doivent être avalés entiers.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Constance,
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-oesophagien (par exemple brûlures d'estomac, régurgitation acide) chez l'adulte.
Prendre un comprimé (20 mg) par jour. Ne pas dépasser cette dose. Ce médicament peut ne pas soulager immédiatement les symptômes.
Soulage les brûlures d'estomac.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CONTROLOC Control 20 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE**SUREMBALLAGE CARTONNE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CONTROLOC Control 20 mg, comprimé gastro-résistant
Pantoprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Lire la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés gastro-résistants
14 comprimés gastro-résistants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Constance
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-oesophagien (par exemple brûlures d'estomac, régurgitation acide) chez l'adulte.
Prendre un comprimé (20 mg) par jour. Ne pas dépasser cette dose. Ce médicament peut ne pas soulager immédiatement les symptômes.
Soulage les brûlures d'estomac.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CONTROLOC Control 20 mg, comprimé gastro-résistant
Pantoprazole

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Nycomed GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATIONS DE L'UTILISATEUR

CONTROLOC Control 20 mg, comprimé gastrorésistant Pantoprazole

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice car elle contient des informations importantes pour vous.

Ce médicament est disponible sans prescription. Vous devez cependant utiliser CONTROLOC Control avec attention afin d'en obtenir les meilleurs résultats.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Consultez votre pharmacien si vous avez besoin de conseils ou d'avis supplémentaires.
- Vous devez consulter un médecin si vos symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas au bout de 2 semaines.
- Vous ne devez pas prendre CONTROLOC Control comprimés pendant plus de 4 semaines sans consulter un médecin.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CONTROLOC Control et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CONTROLOC Control
3. Comment prendre CONTROLOC Control
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CONTROLOC Control
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CONTROLOC CONTROL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

CONTROLOC Control contient une substance active, le pantoprazole, qui réduit la quantité d'acide produite dans l'estomac en bloquant la « pompe à protons ».

CONTROLOC Control est utilisé pour le traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-oesophagien (par exemple brûlures d'estomac, régurgitation acide) chez l'adulte.

Le reflux gastro-oesophagien est la remontée d'acide de l'estomac dans l'œsophage, qui peut devenir inflammatoire et douloureux. Cette situation peut provoquer des symptômes tels une sensation de brûlure dans la poitrine remontant jusqu'à la gorge (*pyrosis*) et un goût aigre dans la bouche (régurgitation acide).

Le reflux acide et les brûlures d'estomac peuvent disparaître après un jour de traitement par CONTROLOC Control. Toutefois ce médicament n'est pas destiné à apporter un soulagement immédiat. Il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le traitement pendant 2 ou 3 jours consécutifs pour l'amélioration des symptômes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CONTROLOC CONTROL

Ne prenez jamais CONTROLOC Control

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au pantoprazole, au soja ou à tout autre composant de CONTROLOC Control (voir rubrique 6 « Que contient CONTROLOC Control »)
- si vous prenez un médicament contenant de l'atazanavir (destiné au traitement de l'infection par le VIH)
- si vous avez moins de 18 ans
- si vous êtes enceinte ou allaitez

Faites attention avec CONTROLOC Control

Consultez votre médecin si :

- vous avez pris en continu un traitement pour brûlures d'estomac ou indigestion pendant 4 semaines ou plus ;
- vous avez plus de 55 ans et prenez quotidiennement un médicament pour l'indigestion délivré sans ordonnance ;
- vous avez plus de 55 ans et avez des symptômes apparaissant pour la première fois ou s'étant modifiés récemment ;
- vous avez des antécédents d'ulcère gastrique ou subi une opération de l'estomac ;
- vous avez des troubles du foie ou une jaunisse (ictère, jaunissement de la peau ou des yeux) ;
- vous consultez régulièrement votre médecin en raison de troubles ou d'une maladie graves ;
- vous devez faire une endoscopie ou un test respiratoire à l'urée.

Consultez immédiatement votre médecin avant ou après avoir pris CONTROLLOC Control si vous notez l'un des symptômes suivants, qui pourrait être un signe d'une autre maladie plus grave :

- perte de poids non intentionnelle (non liée à un régime alimentaire ou à un programme d'exercices physiques)
- vomissements, particulièrement si répétés
- vomissements de sang, apparaissant sous l'aspect de grains de café sombres
- sang dans les selles, qui peuvent être noires ou goudroneuses
- difficulté ou douleur à la déglutition
- pâleur et faiblesse (anémie)
- douleur dans la poitrine
- maux d'estomac
- diarrhée sévère et/ou persistante, car la prise de CONTROLLOC Control a été associée à une légère augmentation des diarrhées infectieuses.

Votre médecin peut décider que vous devez subir des examens complémentaires.

En cas d'analyse de sang, prévenez votre médecin que vous prenez CONTROLLOC Control.

Les remontées acides et les brûlures d'estomac peuvent disparaître après un jour de traitement par CONTROLLOC Control. Toutefois ce médicament n'est pas destiné à apporter un soulagement immédiat.

Vous ne devez pas le prendre à titre préventif.

Si vous souffrez de brûlures d'estomac ou d'indigestions répétées et persistantes, un suivi médical régulier est préconisé.

Prise d'autres médicaments

CONTROLLOC Control peut modifier l'efficacité d'autres médicaments. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un médicament contenant l'une des substances actives suivantes :

- kétoconazole (utilisé dans le traitement des mycoses) ;
- warfarine et phenprocoumone (utilisé pour réduire la coagulation du sang et à éviter la formation de caillots). Des analyses de sang supplémentaires peuvent être nécessaires ;
- atazanavir (utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH). Vous ne devez pas prendre CONTROLLOC Control si vous prenez de l'atazanavir.

Ne prenez pas CONTROLLOC Control avec d'autres médicaments limitant le taux d'acidité produit par l'estomac, tels qu'un autre inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole ou rabéprazole) ou un anti-H2 (par exemple ranitidine, famotidine).

Vous pouvez cependant prendre CONTROLLOC Control avec un anti-acide (par exemple magaldrate, acide alginique, bicarbonate de sodium, hydroxyde d'aluminium, carbonate de magnésium ou association de ces substances) si nécessaire.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela concerne également les préparations d'herboristerie et les médicaments homéopathiques.

Prise de CONTROLOC Control avec des aliments et boissons

Le comprimé doit être avalé entier avec un peu d'eau avant un repas.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas CONTROLOC Control si vous êtes enceinte ou pensez l'être ou si vous allaitez. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des effets indésirables tels des vertiges ou une vision floue, vous ne devez pas conduire de véhicule ni utiliser de machine.

Informations importantes concernant certains composants de CONTROLOC Control

CONTROLOC Control contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne prenez pas ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE CONTROLOC CONTROL

Prenez toujours CONTROLOC Control exactement comme décrit dans cette notice. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez un comprimé par jour. Ne dépassez pas cette dose recommandée de 20 mg de pantoprazole par jour.

Vous devez prendre ce médicament pendant au moins 2 ou 3 jours consécutifs. Arrêtez de prendre CONTROLOC Control quand vous ne ressentez plus aucun symptôme. Les remontées acides et les brûlures d'estomac peuvent disparaître après un seul jour de traitement par CONTROLOC Control. Toutefois ce médicament n'est pas destiné à apporter un soulagement immédiat.

Si vos symptômes persistent après 2 semaines de traitement continu, consultez votre médecin. N'excédez pas 4 semaines de traitement sans avis médical.

Prenez le comprimé avant un repas à la même heure chaque jour. Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau. Ne pas croquer ni écraser le comprimé.

Enfants et adolescents

CONTROLOC Control ne doit pas être pris par un enfant ou une personne de moins de 18 ans.

Si vous avez pris plus de CONTROLOC Control que vous n'auriez dû

Consultez immédiatement votre médecin ou pharmacien. Si possible, montrez-lui votre médicament et cette notice. Il n'existe aucun symptôme connu de surdosage.

Si vous oubliez de prendre CONTROLOC Control

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée. Prenez un comprimé le lendemain à l'heure habituelle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments CONTROLOC Control peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Prévenez immédiatement votre médecin ou joignez le service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous ressentez l'un des **effets indésirables graves** suivants. Arrêtez immédiatement de prendre CONTROLOC Control, mais emportez cette notice et/ou les comprimés avec vous.

- **Réactions allergiques graves (rares) :** Réactions d'hypersensibilité, appelées anaphylactiques, choc anaphylactique et œdème de Quincke. Les symptômes typiques sont les suivants : gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue et/ou de la gorge, pouvant provoquer des difficultés à respirer ou à déglutir, une urticaire, des vertiges sévères avec accélération des battements cardiaques et une transpiration abondante.
- **Réactions cutanées graves (fréquence indéterminée) :** éruption avec gonflement, peau qui pèle ou formation d'ampoules, lésions ou saignements autour des yeux, du nez, de la bouche ou des parties génitales et détérioration rapide de votre état général ou éruption à la suite d'une exposition au soleil.
- **Autres réactions graves (fréquence indéterminée) :** jaunissement de la peau et des yeux (dû à une atteinte hépatique sévère) ou troubles rénaux, par exemple douleur en urinant et douleur au bas du dos avec fièvre.

La fréquence des effets indésirables pouvant survenir est définie comme suit :

- Très fréquents : affectent plus d'un utilisateur sur 10
 - Fréquents : affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100
 - Peu fréquents : affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1000
 - Rares : affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
 - Très rares : affectent moins d'un utilisateur sur 10 000
 - Indéterminée : les informations disponibles ne permettent pas d'évaluer la fréquence.
- **Effets indésirables peu fréquents :**
Maux de tête, vertiges, diarrhée, nausées, sensation de malaise, vomissements, ballonnement et flatulences (gaz), constipation, bouche sèche, maux de ventre et gêne abdominale, éruption cutanée ou urticaire, démangeaisons, sensation de faiblesse, épuisement ou sensation de malaise général, troubles du sommeil, augmentation du taux des enzymes hépatiques dans le sang.
 - **Effets indésirables rares :**
Troubles de la vision, par exemple vision floue, douleurs articulaires, douleurs musculaires, modification du poids, augmentation de la température corporelle, gonflement des extrémités, réactions allergiques, dépression, augmentation du taux de la bilirubine et des substances grasses dans le sang (constatée par une analyse de sang).
 - **Effets indésirables très rares :**
Désorientation, diminution du nombre des plaquettes sanguines qui peut favoriser la survenue de saignements ou d'hématomes (bleus), réduction du nombre des globules blancs pouvant entraîner des infections plus fréquentes.
 - **Fréquence indéterminée :**
Hallucinations, confusion (particulièrement chez les patients ayant des antécédents de ces troubles), diminution du taux de sodium dans le sang.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CONTROLOC CONTROL

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser CONTROLOC Control après la date de péremption mentionnée sur la plaquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient CONTROLOC Control

- La substance active est le pantoprazole. Chaque comprimé contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).
- Les autres composants sont :
 - Noyau : carbonate de sodium (anhydre), mannitol, crospovidone, povidone K90, stéarate de calcium.
 - Enrobage : hypromellose, povidone K25, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), propylène glycol, copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle, laurylsulfate de sodium, polysorbate 80, citrate de triéthyle.
 - Encre d'impression : gomme laque, oxydes de fer rouge, noir et jaune (E172), lécithine de soja, dioxyde de titane (E171), antimousse DC 1510.

Qu'est ce que CONTROLOC Control et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés enrobés gastro-résistants sont jaunes, ovales et biconvexes et portent sur une face « P20 » imprimé à l'encre brune.

CONTROLOC Control est présenté en plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) avec ou sans suremballage cartonné (pocket-pack).

Boîte de 7 comprimés ou 14 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Nycomed GmbH

Byk-Gulden-Straße 2, 78467 Constance

Allemagne

Fabricant

Nycomed GmbH

Site de production d'Oranienburg

Lehnitzstraße 70-98, 16515 Oranienburg

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Les recommandations suivantes de modifications du mode de vie et de l'alimentation peuvent également faciliter le soulagement des brûlures d'estomac ou d'autres symptômes dus aux remontées acides.

- Éviter les repas copieux

- Manger lentement
- Cesser de fumer
- Réduire la consommation d'alcool ou de caféine
- Perdre du poids (en cas de surpoids)
- Éviter les vêtements moulants ou une ceinture trop serrée
- Éviter de manger moins de 3 heures avant le coucher
- Surélever la tête du lit (en cas de troubles nocturnes)
- Réduire la consommation d'aliments qui provoquent des brûlures d'estomac, notamment le chocolat, la menthe poivrée, la menthe verte, les aliments gras et frits, les aliments acides, les aliments épicés, les agrumes et leurs jus, les tomates.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE REFUS DE LA REVENDICATION
D'EXCLUSIVITÉ DES DONNÉES POUR UN AN PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE REFUS DE LA REVENDICATION D'EXCLUSIVITÉ DES DONNÉES POUR UN AN PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

Conformément à l'article 74bis de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, le demandeur a sollicité un an d'exclusivité sur les données fournies pour le changement de classification du médicament de « sous prescription » à « sans prescription ». Une telle exclusivité exige que le changement de classification « ait été autorisé sur la base de tests précliniques et d'essais cliniques significatifs ».

Pour étayer sa demande, le demandeur s'est basé sur 6 études « non publiées », 5 complètes et une publiée sous forme de résumé uniquement, qui ont été fournies à l'appui de la demande (BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 et BY1023/VMG309). Il était mentionné que ces 6 études confirment les nouvelles indication et durée de traitement proposées car elles mettent en évidence au moins un point d'amélioration du symptôme de reflux au cours des 14 premiers jours de traitement au pantoprazole, et sont par conséquent considérées pertinentes pour la demande. L'accent a été placé en particulier sur l'étude BY1023/BGI022. Durant la procédure, le demandeur a fourni d'autres preuves pour étayer sa demande. Le demandeur a insisté sur le fait que ces études démontraient l'efficacité du produit dans le cadre sans prescription quant à l'indication proposée et la posologie associée, qui diffère de celle du produit soumis à prescription. En plus de l'étude BGI022 (CSR 257/2004), le demandeur s'est référé à l'étude MEX020 (CSR 200/2004), ainsi qu'aux études BF010 (CSR 298E/99) et VMG309 (CSR 323/2004), dont on estimait qu'elles fournissent des données plaidant pour un soulagement rapide des symptômes de reflux. De façon générale, le demandeur a estimé que les nouvelles données issues des études susmentionnées étayaient suffisamment la demande de classification du produit dans la catégorie des produits délivrés sans prescription, étant donné qu'elles ont apporté des éléments concluants et pertinents pour cette évaluation.

Le CHMP a passé en revue les données cliniques soumises, en tenant compte des dispositions de l'article 74bis de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, en faveur de la classification des comprimés gastro-résistants de CONTROLLOC Control 20 mg comme « médicament délivré sans prescription médicale ».

Parmi les 17 études présentées à l'appui de la demande, les 11 études ci-dessous ne fondaient pas la demande d'exclusivité des données du demandeur:

Étude n° (CSR n°)	Objectif principal	Objectif secondaire	Traitement	Durée	N (ITT)	Résultats
BY1023/BGSA017 (245/98)	Soulagement des brûlures d'estomac du RGO de stade 0	Temps nécessaire avant absence de symptômes clés du RGO	Pan 20, Placebo	2 semaines	219	L'efficacité du pantoprazole était supérieure à celle du placebo
BY1023/FK3059 (93/2001)	Soulagement des symptômes clés du RGO après 28 jours	Soulagement des symptômes clés du RGO après 14 jours	Pan 20, Ran 300 une fois par jour	4 semaines	338	L'efficacité du pantoprazole était supérieure à celle de la ranitidine
BY1023/VMG306 (302/98)	Soulagement des symptômes du RGO de stade 0/I après 4 semaines de traitement	Soulagement des symptômes principaux après 2 semaines de traitement	Pan 20, Ran 150 bid	4 semaines	356	L'efficacité du pantoprazole était supérieure à celle de la ranitidine
BY1023/VMG305 (301/98)	Soulagement des symptômes du RGO de stade 0/I après 4 semaines de traitement	Soulagement des symptômes du RGO après 2 semaines de traitement	Pan 20, Lan 15	4 semaines	375	L'efficacité du pantoprazole était non inférieure à celle du lansoprazole après 4 semaines de traitement
BY1023/M3-316 (152/2003)	Soulagement des symptômes du RGO de stade A-D	Évaluation des symptômes GI au jour 14 et 28	Pan 20, 40	4 semaines	421	Le pantoprazole était efficace et bien toléré

BY1023/M3-320 (170/2003)	Temps nécessaire avant le premier soulagement des symptômes liés au RGO de stade 0	Soulagement des symptômes liés au RGO après 14 et 28 jours	Pan 20, Eso 20	4 semaines	529	Les deux IPP étaient d'une efficacité comparable; l'efficacité du pantoprazole était non inférieure à celle de l'ésoméprazole
BY1023/FK3034 (166/95)	Guérison endoscopique du RGO de stade I	Soulagement des symptômes principaux et d'autres symptômes GI	Pan 20, Ran 300 une fois par jour	4/8 semaines	209	L'efficacité du pantoprazole était significativement supérieure à celle de la ranitidine
BY1023/BGSA006 (208/95)	Guérison endoscopique du RGO de stade I	Soulagement des symptômes principaux et d'autres symptômes GI	Pan 20, Ran 300 une fois par jour	4/8 semaines	201	L'efficacité du pantoprazole était significativement supérieure à celle de la ranitidine
3001A1-300-US (319E/98)	Guérison endoscopique de l'oesophagite érosive	Soulagement des symptômes typiques du RGO	Pan 10, 20, 40, Pla	4/8 semaines	603	L'efficacité du pantoprazole était significativement supérieure à celle du placebo
3001A1-301-US (320E/98)	Guérison endoscopique de l'oesophagite érosive	Soulagement des symptômes typiques du RGO	Pan 20, 40, Niz 150 bid	4/8 semaines	243	L'efficacité du pantoprazole était significativement supérieure à celle de la nizatidine
BY1023/UK005 (303/98)	Guérison endoscopique du RGO de stade I après 4 semaines	Guérison endoscopique du RGO de stade I après 8 semaines, amélioration des symptômes du RGO après 2 et 4 semaines	Pan 20, Ome 20	4/8 semaines	327	Le pantoprazole et l'oméprazole étaient d'une efficacité similaire

CSR (Clinical Study Report) = rapport d'étude clinique, N = nombre de patients, Eso = ésoméprazole, Lan = lansoprazole, Niz = nizatidine, Ome = oméprazole, Pan = pantoprazole, Pla = placebo, Ran = ranitidine, bid = deux fois par jour

Sur la base des résultats ci-dessus, le CHMP a considéré que:

- le pantoprazole 20mg est efficace dans le traitement à court terme des symptômes du RGO;
- la justification du demandeur présentée pour l'extrapolation des résultats de ces études au cadre proposé d'une délivrance sans prescription est acceptable;
- le profil de sécurité du pantoprazole est bien établi et acceptable.

Parmi les 17 études présentées par le demandeur, les 6 études ci-dessous faisaient l'objet de la demande d'exclusivité des données du requérant:

Étude n° (CSR n°)	Objectif principal	Objectif secondaire	Traitement	Durée	N (ITT)	Résultats	Commentaires
BY1023/BGI022 (257/2004)	Soulagement des brûlures d'estomac du RGO de stade 0/I au jour 14	Soulagement des brûlures d'estomac du RGO de stade 0/I au jour 28	Pan 20, Ran 150 bid	4 semaines	344	L'efficacité du pantoprazole était supérieure à celle de la ranitidine s'agissant du soulagement des symptômes du RGO	Les résultats sont similaires à ceux d'études publiées (FK3059, VMG306, FK3034 et BGSA006)
BY1023/BF010 (298E/99)	Soulagement des brûlures d'estomac du RGO de stade 0	Qualité de vie, temps nécessaire avant soulagement des brûlures d'estomac	Pan 20, Ome 10	4/8 semaines	331	Les deux médicaments étaient d'une efficacité similaire	Des études publiées ont montré une non infériorité du pantoprazole par rapport à d'autres IPP (études VMG305 et M3-320)

BY1023/VMG309 (323/2004)	Soulagement des brûlures d'estomac du RGO de stade I après 1 et 2 semaines de traitement	Soulagement des symptômes du RGO, temps nécessaire avant soulagement des brûlures d'estomac	Pan 20, Ome 10	2 semaines	521	Les deux IPP étaient d'une efficacité comparable; l'efficacité du pantoprazole était non inférieure à celle de l'oméprazole, critère d'évaluation principal non significatif	Des études publiées suggèrent une non infériorité du pantoprazole par rapport à d'autres IPP (études VMG305 et M3-320)
BY1023/ESP009 (396/2004)	Guérison endoscopique du RGO de stade I après 8 semaines de traitement	Guérison endoscopique du RGO de stade I après 4 semaines de traitement	Pan 20, Ran 150 bid	4/8 semaines	270	L'efficacité du pantoprazole était supérieure à celle de la ranitidine	Les résultats sont similaires à ceux d'études publiées (FK3059, VMG306, FK3034 et BGS006)
BY1023/MEX020 (200/2004)	Guérison endoscopique du RGO de stade I	Soulagement des symptômes du RGO après 7 et 28 jours de traitement	Pan 20, Ome 10	4/8 semaines	346	Le pantoprazole et l'oméprazole étaient d'une efficacité similaire	Des études publiées ont montré une non infériorité du pantoprazole par rapport à d'autres IPP (études VMG305 et M3-320)
BY1023/FK3037 (105/96)	Guérison endoscopique du RGO de stade II/III après 4 et 8 semaines de traitement	Soulagement des symptômes après 2 et 4 semaines de traitement	Pan 20, 40, 80	4/8 semaines	322	Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement	L'étude publiée M3-316 a montré des résultats similaires.

CSR (Clinical Study Report) = rapport d'étude clinique, N = nombre de patients, Eso = ésoméprazole, Lan = lansoprazole, Niz = nizatidine, Ome = oméprazole, Pan = pantoprazole, Pla = placebo, Ran = ranitidine, bid = deux fois par jour

Concernant les 6 études ci-dessus, le CHMP a formulé les observations suivantes (voir également les commentaires inclus dans le tableau ci-dessus):

- BGI022 (CSR 257/2004)
Dans cette étude centrale, la différence entre l'utilisation du pantoprazole 20 mg et du ranitidine 150 mg était importante. Toutefois, les conclusions non publiées pour l'étude BGI022 étaient très proches de celles de l'étude comparative publiée VMG306 concernant le ranitidine 150 mg, et de façon générale, elles ne donnent pas de valeur supplémentaire à la demande;
- BF010 (CSR 298E/99)
Cette étude comparait l'efficacité de l'oméprazole 10 mg par rapport au pantoprazole 20 mg au 28^e jour chez des patients sans œsophagite diagnostiquée par endoscopie. Aucune donnée au 14^e jour n'était fournie dans le rapport. Dans le cadre d'une délivrance du produit sans prescription, le patient s'adresserait de lui-même à son médecin si aucun soulagement n'était observé au 14^e jour, ce qui donne à cette étude une valeur limitée dans un tel contexte. Par ailleurs, la dose initiale habituelle d'oméprazole en cas de reflux gastroœsophagien est de 20 mg. Une dose de 10 mg d'oméprazole n'est pas équivalente d'un point de vue thérapeutique à une dose de 20 mg de pantoprazole. L'étude comprenait une phase de traitement C, entre 29 et 56 jours, mais là encore, ceci ne concerne pas l'indication du cadre sans prescription limité à 28 jours. De façon générale, cette étude ne fournit pas de données pertinentes pour la période initiale allant jusqu'à 14 jours de médication sans prescription. Par ailleurs, dans d'autres études, l'efficacité du pantoprazole a été comparée à d'autres IPP (lansoprazole, ésoméprazole) et il a été démontré qu'il était non inférieur à ces IPP dans le soulagement des brûlures d'estomac et des RGO (études VMG305 et M3-320);

- VMG309 (CSR 323/2004)
 Cette étude a comparé l'efficacité de l'oméprazole 10 mg par rapport au pantoprazole 20 mg après une et deux semaines de traitement. Un soulagement symptomatique comparable a été observé entre les deux produits, bien qu'aucune différence significative sur le plan statistique n'ait été trouvée entre les deux groupes à la fin de la semaine 1. Aucune analyse des fréquences de soulagement pour la semaine 2 n'a été présentée. Les résultats de cette étude correspondent à ceux d'autres études publiées (études VMG305 et M3-320), qui ont montré que l'efficacité du pantoprazole est non inférieure à celle d'autres IPP, tels le lansoprazole et l'ésoméprazole).
- ESP009 (CSR 396/2004)
 Cette étude a comparé l'efficacité du pantoprazole 20 mg en une prise par jour par rapport au ranitidine 150 mg en deux prises par jour pour le traitement de l'œsophagite et comme protection contre les symptômes de RGO après traitement. Le pantoprazole s'est révélé d'une efficacité supérieure au ranitidine dans le traitement des symptômes de RGO les plus importants. Des résultats identiques ont été rapportés par les études FK3059, VMG306, FK3034, BGSA006, qui ont aussi montré la supériorité du pantoprazole 20 mg par rapport au ranitidine 300 mg dans le traitement des symptômes de reflux.
- MEX020 (CSR 200/2004)
 Dans cette étude, l'efficacité de 20 mg de pantoprazole a été comparée à celle de 10 mg d'oméprazole au jour 28 chez des patients présentant une œsophagite par reflux. Cette étude a conclu que le pantoprazole 20 mg tend à soulager plus rapidement les symptômes au cours des 7 premiers jours de traitement, par comparaison avec l'oméprazole 10 mg, mais aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les groupes après 7 jours, 4 semaines ou 8 semaines de traitement. Les données au 14^e jour n'ont pas été fournies pour cette étude. Les défauts de cette étude sont les mêmes que ceux décrits ci-dessus pour l'étude BF010: l'absence de données au 14^e jour donne à cette étude une valeur limitée dans le cadre d'une délivrance sans prescription, le patient s'adressant de lui-même à son médecin si aucun soulagement des symptômes n'est obtenu au 14^e jour. La dose initiale habituelle d'oméprazole en cas de reflux gastroœsophagien est de 20 mg. Une dose de 10 mg d'oméprazole n'est pas équivalente d'un point de vue thérapeutique à une dose de 20 mg de pantoprazole. De plus, dans d'autres études, l'efficacité du pantoprazole a été comparée à celle d'autres IPP (lansoprazole, ésoméprazole) et il s'est avéré qu'elle était non inférieure à celle de ces IPP s'agissant du soulagement des symptômes brûlures d'estomac et régurgitation acide (études VMG305 et M3-320).
- FK3037 (CSR 105/96)
 Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance du pantoprazole 20 mg, 40 mg ou 80 mg pour le traitement de l'œsophagite et comme protection contre les symptômes de RGO. Les résultats ont montré que toutes les doses mentionnées ci-dessus sont efficaces et comparables dans le traitement du RGO. Des résultats identiques ont été rapportés dans l'étude publiée M3-316 comparant l'efficacité de 20 mg et 40 mg de pantoprazole dans le traitement des symptômes de RGO.

Considérant que:

- pour prouver l'efficacité et la sécurité cliniques, la demande se base sur les résultats de 17 études cliniques. Aucune des 6 études mentionnées ci-dessus ne fournit de données justifiant l'indication et la durée de traitement proposées autres que celles qui pourraient dériver des 11 autres études citées dans la demande. Par conséquent, les 6 études mentionnées ci-dessus ne fournissent pas de données cliniques susceptibles d'avoir un véritable impact sur la validation de la demande,

Le CHMP a estimé que les études BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 et BY1023/VMG309, soumises par le demandeur en vue d'obtenir un an d'exclusivité des données, n'étaient pas pertinentes et ne justifiaient pas le fait que le CONTROLOC Control 20 mg soit classé comme «médicament délivré sans prescription médicale».