

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CONTROLOC Control 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene pantoprazolo 20 mg (come sodio sesquidrato).

Eccipienti: contiene 1.06 microgrammi di lecitina di soia per compressa gastroresistente. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

Compresse gialle, ovali biconvesse rivestite con film marcate "P20" con inchiostro marrone su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (ad es. pirosi, rigurgito acido) negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 20 mg di pantoprazolo (una compressa) al giorno.

Potrebbe essere necessario assumere le compresse per 2-3 giorni consecutivi per raggiungere un miglioramento dei sintomi. Una volta raggiunta la completa guarigione dei sintomi, il trattamento deve essere sospeso.

Il trattamento non deve superare le 4 settimane senza consultare un medico.

Se entro 2 settimane di trattamento continuo non si nota alcun miglioramento dei sintomi, il paziente deve rivolgersi al medico.

Popolazioni particolari

Non è necessario l'aggiustamento della dose in pazienti anziani o in pazienti con compromissione renale o epatica.

Uso pediatrico

L'uso di CONTROLOC Control non è raccomandato nei bambini ed adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione

Le compresse gastroresistenti CONTROLOC Control 20 mg non devono essere masticate o frantumate, e devono essere deglutite intere con del liquido prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla soia o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Contemporanea somministrazione con atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al proprio medico se:

- Hanno una involontaria perdita di peso, anemia, sanguinamento gastrointestinale, disfagia, vomito persistente o vomito con sangue, dato che il medicinale può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi di una condizione grave. In questi casi, deve essere esclusa una forma maligna.
- Hanno avuto precedenti ulcere gastriche o interventi chirurgici gastrointestinali.
- Sono in trattamento sintomatico continuo per l'indigestione o per la pirosi da 4 settimane o più.
- Hanno ittero, compromissione epatica, o malattia epatica.
- Hanno qualsiasi altra grave patologia che compromette il benessere generale.
- Hanno più di 55 anni con sintomi nuovi o recentemente cambiati.

I pazienti con sintomi ricorrenti cronici relativi ad indigestione o pirosi devono consultare il medico ad intervalli regolari. Specialmente, i pazienti con oltre 55 anni che assumono giornalmente qualche medicinale senza prescrizione per l'indigestione o la pirosi, devono informare il farmacista o medico.

I pazienti non devono assumere contemporaneamente alcun altro inibitore della pompa protonica o antagonista H₂.

I pazienti che devono essere sottoposti ad endoscopia o test del respiro (UBT) devono consultare il medico prima di assumere questo medicinale.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse non hanno lo scopo di dare un immediato sollievo. I pazienti possono cominciare ad avvertire un miglioramento dei sintomi dopo circa un giorno di trattamento con pantoprazolo, ma potrebbe essere necessario assumerlo per 7 giorni per raggiungere un completo controllo della pirosi.

I pazienti non devono assumere pantoprazolo come farmaco preventivo.

Una diminuita acidità gastrica, dovuta a qualsiasi motivo – includendo gli inibitori della pompa protonica – aumenta la conta gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con prodotti medicinali che riducono l'acidità porta ad un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come *Salmonella*, *Campylobacter*, o *C. difficile*.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

CONTROLOC Control può ridurre l'assorbimento dei principi attivi la cui biodisponibilità dipende dal pH gastrico (ad es. ketoconazolo).

E' stato dimostrato che la somministrazione contemporanea di atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazolo (40 mg una volta al giorno) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg in singola dose) a volontari sani ha portato ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH-dipendente. Perciò, pantoprazolo non deve essere somministrato contemporaneamente ad atazanavir (vedere paragrafo 4.3).

Pantoprazolo è metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. Non può essere esclusa un'interazione di pantoprazolo con altre sostanze metabolizzate attraverso lo stesso sistema enzimatico. Tuttavia, non si sono osservate interazioni clinicamente significative in test specifici con carbamazepina, caffea, diazepam, diclofenac, digossina, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinil estradiolo.

Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante il trattamento concomitante con fenprocumone o warfarin, alcuni casi isolati di variazione dell'International Normalised Ratio (INR) sono stati rilevati durante il trattamento concomitante nel

periodo post-marketing. Quindi, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (ad es. fenprocumone o warfarin), si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del pantoprazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Studi preclinici non hanno rivelato segni di compromissione della fertilità o effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Questo medicinale non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se pantoprazolo è escreto nel latte umano. Studi su animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Questo medicinale non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Si possono verificare reazioni avverse al farmaco come capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse al farmaco (ADRs). Le ADRs più comunemente riportate sono diarrea e mal di testa, entrambe verificatesi in circa l'1% dei pazienti. I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con pantoprazolo.

All'interno della tabella seguente, gli effetti indesiderati sono classificati in base alla seguente frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Effetti indesiderati con pantoprazolo negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Frequenza Classificazione per sistemi e organi	Non comune	Rare	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia; Leucopenia	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa; Capogiro			
Patologie dell'occhio		Disturbi nella visione / visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea; Nausea / vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disturbi addominali			
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea / esantema / eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema	Sindrome di Steven-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia; Mialgia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso		Iponatremia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (compreso reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare

Frequenza Classificazione per sistemi e organi	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti di questo sintomo)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti di questo sintomo)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di pre-esistenza)

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

Dosi fino a 240 mg somministrate per via endovenosa in 2 minuti sono state ben tollerate.

Dato che pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, a parte il trattamento sintomatico e di supporto, non possono essere fatte raccomandazioni terapeutiche specifiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC02

Meccanismo di azione

Pantoprazolo è un derivato benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco mediante blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.

Pantoprazolo è convertito nella sua forma attiva, una sulfenamide ciclica, nell'ambiente acido nelle cellule parietali ove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco.

L'inibizione è dose-dipendente ed interessa sia la secrezione basale sia la secrezione acida stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia da pirosi e reflusso acido si risolve in 1 settimana. Pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al livello del recettore, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso se il principio attivo è somministrato sia oralmente che per via endovenosa.

I valori di gastrinemia a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano i limiti superiori alla norma. Durante trattamenti a lungo termine, nella maggior parte dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine in una minoranza di casi si osserva nello stomaco un aumento da lieve a moderato del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3) non è stata riscontrata nell'uomo.

Efficacia clinica

In una analisi retrospettiva di 17 studi in 5960 pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (GORD) trattati con monoterapia di pantoprazolo 20 mg, i sintomi associati al reflusso acido come ad es. pirosi e rigurgito acido sono stati valutati secondo una metodologia standardizzata. Gli studi selezionati dovevano avere almeno un sintomo di reflusso acido a 2 settimane. La diagnosi di GORD in questi studi era basata su una valutazione endoscopica, con l'eccezione di uno studio in cui l'inclusione dei pazienti era basata solamente sulla sintomatologia.

In questi studi, la percentuale di pazienti con completa guarigione dalla pirosi dopo 7 giorni andava dal 54.0% all'80.6% nel gruppo trattato con pantoprazolo. Dopo 14 e 28 giorni, la completa guarigione dalla pirosi fu rilevata, rispettivamente, nel 62.9%-88.6% e nel 68.1%-92.3% dei pazienti.

Per quanto riguarda la completa guarigione dal rigurgito acido, si sono ottenuti risultati simili a quelli relativi alla pirosi. Dopo 7 giorni la percentuale di pazienti con completa guarigione dal rigurgito acido andava dal 61.5% all'84.4%, dopo 14 giorni dal 67.7% al 90.4%, e dopo 28 giorni dal 75.2% al 94.5%, rispettivamente.

Il pantoprazolo si mostrava costantemente superiore al placebo ed ai H2RA e non inferiore ad altri inibitori di pompa (PPIs). Le percentuali di miglioramento dei sintomi da reflusso acido erano ampiamente indipendenti dallo stato iniziale del GORD.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica non varia dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi da 10 a 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo somministrazione orale che endovenosa.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pantoprazolo è assorbito completamente e rapidamente. La biodisponibilità assoluta delle compresse si è dimostrata essere di circa il 77%. In media, a circa 2.0 h – 2.5 h dalla somministrazione (t_{max}) di una singola dose orale di 20 mg, si raggiunge la massima concentrazione sierica (C_{max}) di circa 1-1.5 μ g/ml, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazioni multiple. L'assunzione concomitante di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità (AUC o C_{max}), ma aumenta la variabilità del lag-time (t_{lag}).

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 0.15 l/kg e il legame alle proteine sieriche è di circa il 98%.

Metabolismo ed escrezione

La clearance è di circa 0.1 l/h/kg, e l'emivita della fase terminale ($t_{1/2}$) è di circa 1 h. Ci sono stati pochi casi di soggetti con rallentata eliminazione. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche all'interno delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

Pantoprazolo viene metabolizzato quasi esclusivamente nel fegato. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) per i metaboliti di pantoprazolo; il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita sia nel siero sia nelle urine è il desmetilpantoprazolo, che è coniugato con il solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1.5 h) non è molto più lunga di quella di pantoprazolo.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale

Non è raccomandata una riduzione del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato a pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi, che rimuove solo quantità trascurabili di pantoprazolo). Come osservato nei soggetti sani, l'emivita di pantoprazolo è breve.

Sebbene il principale metabolita abbia una emivita più lunga (2-3h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Insufficienza epatica

Dopo somministrazione di pantoprazolo a pazienti con compromissione epatica (classe A, B e C secondo Child-Pugh) i valori dell'emivita aumentavano tra 3 e 7 h ed i valori di AUC aumentavano con un fattore di 3-6, laddove la C_{max} aumentava solo leggermente con un fattore di 1.3 rispetto a quella dei soggetti sani.

Anziani

Il leggero aumento dei valori di AUC e C_{max} nei volontari anziani rispetto ai soggetti più giovani non era clinicamente rilevante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nei ratti, sono stati evidenziati neoplasie neuroendocrine. Inoltre, in uno studio sono stati trovati papillomi a cellule squamose nella parte anteriore dello stomaco dei ratti. Il meccanismo che porta alla formazione di carcinoidi gastrici da parte dei benzimidazoli sostituiti è stato accuratamente studiato e ha portato alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria al massiccio aumento dei livelli sierici di gastrina che si verifica nel ratto durante il trattamento cronico ad alto dosaggio.

Negli studi a 2 anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti (in un solo studio sul ratto) e nel topo femmina ed è stato interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg) in uno studio a 2 anni. L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti collaterali a carico delle ghiandole tiroidee.

In studi sugli animali (ratti) il NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) rilevato per l'embriotossicità è stato pari a 5 mg/kg. Gli studi non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità o effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e si è dimostrato aumentare con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumentava poco prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Sodio carbonato, anidro
Mannitolo (E421)
Crospovidone
Povidone K90
Calcio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Povidone K25
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Glicole propilenico
Acido metacrilico-etil acrilato copolimero (1:1)
Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80
Trietilcitrato

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Lecitina di soia
Titanio diossido (E171)
Antischiuma DC 1510

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters Alu/Alu contenenti 7 o 14 compresse gastroresistenti o blisters Alu/Alu con rinforzo in cartone contenenti 7 o 14 compresse gastroresistenti.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Nycomed GmbH
Officina di Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
D-16515 Oranienburg
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

• ALTRE CONDIZIONI

Sistema di Farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 3.0 datata 07.11.2008 presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

La programmazione della presentazione degli PSUR per CONTROLOC Control 20 mg compresse gastroresistenti deve seguire la programmazione della presentazione degli PSUR per il prodotto medicinale di riferimento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER BLISTER****SCATOLA ESTERNA PER BLISTER CON RINFORZO IN CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CONTROLOC Control 20 mg compresse gastroresistenti
Pantoprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa gastroresistente contiene pantoprazolo 20 mg (come sodio sesquidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse gastroresistenti

14 compresse gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le compresse devono essere deglutite intere.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (ad es. bruciore di stomaco, rigurgito acido) negli adulti.

Prendere una compressa (20 mg) al giorno. Non superare questa dose. Questo medicinale può non portare un sollievo immediato.

Allevia il bruciore di stomaco

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CONTROLOC Control 20 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDI
RINFORZO IN CARTONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CONTROLOC Control 20 mg compresse gastroresistenti
Pantoprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa gastroresistente contiene pantoprazolo 20 mg (come sodio sesquidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse gastroresistenti

14 compresse gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE**

NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (ad es. bruciore di stomaco, rigurgito acido) negli adulti.

Prendere una compressa (20 mg) al giorno. Non superare questa dose. Questo medicinale può non portare un sollievo immediato.

Allevia il bruciore di stomaco.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CONTROLOC Control 20 mg compresse gastroresistenti
Pantoprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nycomed GmbH

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

CONTROLOC Control 20 mg compresse gastroresistenti Pantoprazolo

Legga attentamente questo foglio poiché contiene importanti informazioni per lei.

Questo medicinale si può ottenere senza prescrizione medica. Tuttavia, deve prendere CONTROLOC Control in modo accurato per ottenerne i migliori risultati.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se desidera maggiori informazioni o consigli, si rivolga al farmacista.
- Se i suoi sintomi peggiorano o non migliorano dopo 2 settimane, deve contattare il medico.
- Non deve prendere CONTROLOC Control compresse per più di 4 settimane senza aver consultato un medico.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è CONTROLOC Control e a che cosa serve
2. Prima di prendere CONTROLOC Control
3. Come prendere CONTROLOC Control
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CONTROLOC Control
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È CONTROLOC CONTROL E A CHE COSA SERVE

CONTROLOC Control contiene il principio attivo pantoprazolo, che blocca la 'pompa' che produce acido nello stomaco. Quindi riduce la quantità di acido nel suo stomaco.

CONTROLOC Control è usato per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (ad esempio bruciore di stomaco, rigurgito acido) negli adulti.

Il reflusso è il ritorno dell'acido dallo stomaco nell'esofago ("canale alimentare"), che si può infiammare e provocare dolore. Questo può causare sintomi come una sensazione di bruciore dolorosa al torace che sale verso la gola (bruciore di stomaco) e un sapore acido in bocca (rigurgito acido).

Potrebbe provare sollievo dei sintomi relativi al reflusso acido e al bruciore di stomaco appena dopo un giorno di trattamento con CONTROLOC Control, ma questo farmaco non è studiato per portare un sollievo immediato. Potrebbe essere necessario assumere le compresse per 2-3 giorni consecutivi per migliorare i sintomi.

2. PRIMA DI PRENDERE CONTROLOC CONTROL

Non prenda CONTROLOC Control:

- se è allergico (ipersensibile) al pantoprazolo, alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti di CONTROLOC Control (elencati nel paragrafo 6 'Cosa contiene CONTROLOC Control')
- se sta assumendo un medicinale contenente atazanavir (per il trattamento dell'infezione HIV)
- se ha meno di 18 anni
- se è in stato di gravidanza o se sta allattando al seno.

Faccia particolare attenzione con CONTROLOC Control

Consulti prima il medico se:

- è stato trattato per il bruciore di stomaco o l'indigestione in modo continuativo per 4 o più settimane
- ha più di 55 anni e assume giornalmente trattamenti per l'indigestione senza obbligo di prescrizione medica

- ha più di 55 anni e accusa nuovi sintomi o sintomi recentemente cambiati
- ha precedentemente avuto un'ulcera gastrica o operazioni allo stomaco
- ha problemi al fegato o ittero (ingiallimento della cute o degli occhi)
- regolarmente visita il medico per disturbi o condizioni di salute gravi
- deve sottoporsi a endoscopia o al test del respiro chiamato C-urea test.

Informi immediatamente il medico, prima o dopo l'assunzione di questo farmaco, se nota qualcuno dei seguenti sintomi, che potrebbe essere segno di un altro, più grave, disturbo:

- una involontaria perdita di peso (non correlata ad una dieta o ad un programma di esercizio fisico)
- vomito, particolarmente se ricorrente
- presenza di sangue nel vomito; questo potrebbe apparire di colore scuro come il caffè macinato
- presenza di sangue nelle feci; che potrebbero apparire di colore nero o color del catrame
- difficoltà nella deglutizione o dolore durante la deglutizione
- appare pallido e si sente debole (anemia)
- dolore al torace
- dolore allo stomaco
- diarrea grave e/o persistente, perché CONTROLOC Control è stato associato ad un leggero aumento di diarree infettive.

Il medico può decidere che lei necessita di alcuni esami.

Se deve eseguire un esame del sangue, dica al medico che sta assumendo questo medicinale.

Potrebbe provare sollievo dei sintomi relativi al reflusso acido e al bruciore di stomaco appena dopo un giorno di trattamento con CONTROLOC Control, ma questo farmaco non è studiato per portare un sollievo immediato. Non deve assumerlo come misura preventiva.

Se ha sofferto di bruciore di stomaco ricorrente o indigestione per un po' di tempo, ricordi di andare dal medico regolarmente.

Assunzione con altri medicinali

CONTROLOC Control può influenzare l'efficacia di altri medicinali. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo medicinali contenenti uno dei seguenti principi attivi:

- ketoconazolo (usato per le infezioni fungine).
- warfarin e fenprocumone (usati per fluidificare il sangue e prevenire coaguli). Potrebbe aver bisogno di ulteriori esami del sangue
- atazanavir (usato per il trattamento dell'infezione da HIV). Non deve usare CONTROLOC Control se sta assumendo atazanavir.

Non assuma CONTROLOC Control con altri farmaci che limitano la quantità di acido prodotto nello stomaco, come un altro inibitore della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo o rabeprazolo) o un antagonista H2 (ad es. ranitidina, famotidina).

Tuttavia, se necessario, può assumere CONTROLOC Control con antiacidi (ad es. magaldrato, acido alginico, sodio bicarbonato, alluminio idrossido, magnesio carbonato, o loro combinazioni).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Questo comprende anche rimedi erboristici o omeopatici.

Assunzione di CONTROLOC Control con cibi e bevande

Le compresse devono essere inghiottite intere con un liquido prima di un pasto.

Gravidanza e allattamento

Non assuma CONTROLOC Control se è in stato di gravidanza, se pensa di poterlo essere, o se sta allattando al seno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se nota effetti collaterali come capogiro o disturbi della vista, non deve guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di CONTROLOC Control

CONTROLOC Control contiene lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

3. COME PRENDERE CONTROLOC CONTROL

Prenda sempre CONTROLOC Control esattamente come descritto in questo foglio illustrativo. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Assuma una compressa al giorno. Non superi questa dose raccomandata di 20 mg di pantoprazolo al giorno.

Deve assumere questo farmaco per almeno 2-3 giorni consecutivi. Smetta di assumere CONTROLOC Control quando non ha più alcun sintomo. Potrebbe provare sollievo dei sintomi relativi al reflusso acido e al bruciore di stomaco appena dopo un giorno di trattamento con CONTROLOC Control, ma questo farmaco non è studiato per portare un sollievo immediato.

Se non ha alcun sollievo dei sintomi dopo aver assunto questo farmaco per 2 settimane in modo continuo, consulti il medico.

Non assuma CONTROLOC Control per più di 4 settimane senza consultare il medico.

Assuma la compressa prima di un pasto, allo stesso orario ogni giorno. Deve inghiottire la compressa intera con un po' di acqua. Non masticare o rompere la compressa.

Bambini e adolescenti

CONTROLOC Control non deve essere usato dai bambini e dai giovani sotto i 18 anni di età.

Se prende più CONTROLOC Control di quanto deve

Consulti subito il medico o il farmacista. Se possibile porti con sé il farmaco e questo foglio illustrativo. Non sono noti sintomi da sovradosaggio.

Se dimentica di prendere CONTROLOC Control

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la normale dose successiva, il giorno dopo, all'orario stabilito.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di CONTROLOC Control, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, CONTROLOC Control può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Consulti il medico immediatamente o contatti il pronto soccorso dell'ospedale più vicino, se manifesta uno dei seguenti **effetti indesiderati gravi**. Smetta immediatamente di prendere questo medicinale, ma porti con sé questo foglio illustrativo e/o le compresse.

- **Reazioni allergiche gravi (raro):** Reazioni da ipersensibilità, cosiddette reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema. Sintomi tipici sono: gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua e/o della gola, che possono causare difficoltà nella deglutizione o nel respiro, orticaria, grave capogiro con battito cardiaco molto veloce e forte sudorazione.
- **Reazioni gravi della cute (frequenza non nota):** eruzione cutanea con gonfiore, comparsa di vesciche o distacco della cute, desquamazione e sanguinamento intorno ad occhi, naso, bocca o

genitali e rapido deterioramento delle condizioni di salute generali, o eruzione cutanea se esposti al sole.

- **Altri effetti indesiderati gravi (frequenza non nota):** ingiallimento della cute o del bulbo oculare (dovuto ad un grave danno epatico), o problemi renali come dolore nella minzione e dolore lombare con febbre.

Gli effetti collaterali possono verificarsi con una certa frequenza, che è descritta come segue:

- molto comune: interessa più di 1 paziente su 10
- comune: interessa da 1 a 10 pazienti su 100
- non comune: interessa da 1 a 10 pazienti su 1.000
- raro: interessa da 1 a 10 pazienti su 10.000
- molto raro: interessa meno di 1 paziente su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

- **Effetti collaterali non comuni:**

mal di testa; capogiro; diarrea; senso di malessere, vomito; gonfiore e flatulenza (meteorismo); stitichezza; secchezza della bocca; mal di pancia e malessere; eruzione cutanea o orticaria; prurito; debolezza, spossatezza o malessere generale; disturbi del sonno; aumento degli enzimi del fegato negli esami del sangue.

- **Effetti collaterali rari:**

disturbi della vista come annebbiamento; dolore alle articolazioni; dolori muscolari; variazioni di peso; aumento della temperatura corporea; gonfiore delle estremità; reazioni allergiche; depressione; aumento della bilirubina e dei livelli di grasso nel sangue (rilevato in esami del sangue).

- **Effetti collaterali molto rari:**

disorientamento; riduzione del numero di piastrine nel sangue, che può causare sanguinamento o lividi più del normale; riduzione del numero dei globuli bianchi, che può portare a infezioni più frequenti.

- **Frequenza non nota:**

allucinazioni, confusione (specialmente in pazienti con un'esperienza di questi sintomi); diminuzione dei livelli di sodio nel sangue.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE CONTROLOC CONTROL

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi CONTROLOC Control dopo la data di scadenza, che è riportata sulla scatola e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene CONTROLOC Control

- Il principio attivo è pantoprazolo. Ogni compressa contiene 20 mg di pantoprazolo (come sesquidrato sodico).
- Gli eccipienti sono:

- Nucleo: sodio carbonato (anidro), mannitolo, crospovidone, povidone K90, calcio stearato.
- Rivestimento: ipromellosa, povidone, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), glicole propilenico, acido metacrilico-etyl acrilato copolimero, sodio lauril sulfato, polisorbato 80, trietilcitrato.
- Inchiostro di stampa: gommalacca, ossido di ferro rosso, nero e giallo (E172), lecitina di soia, titanio diossido (E 171) e antischiuma DC 1510.

Descrizione dell'aspetto di CONTROLOC Control e contenuto della confezione

Le compresse gastroresistenti sono gialle, ovali, biconvesse compresse rivestite con film marcate "P20" su un lato.

CONTROLOC Control è disponibile in blisters Alu/Alu con o senza rinforzo in cartone.

Confezioni contenenti 7 o 14 compresse gastroresistenti. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore
Nycomed GmbH
Sito di Produzione di Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98, 16515 Oranienburg
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): <http://www.emea.europa.eu/>

Le seguenti raccomandazioni relative a cambiamenti nello stile di vita e nella dieta possono anche aiutare ad alleviare i sintomi correlati al bruciore di stomaco e all'acidità.

- Evitare pasti abbondanti
- Mangiare lentamente
- Smettere di fumare
- Ridurre l'assunzione di alcol e caffeina
- Ridurre il peso (se in sovrappeso)
- Evitare indumenti stretti o cinture
- Evitare di mangiare almeno tre ore prima di coricarsi
- Alzare la testata del letto (se i sintomi compaiono di notte)
- Ridurre l'ingestione di cibo che può causare bruciori di stomaco. Questo può comprendere: Cioccolato, menta piperita, menta, cibo grasso e fritto, cibo acido, cibo piccante, agrumi e succhi di frutta, pomodori.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER IL RIFIUTO DELLA RICHIESTA DI
ESCLUSIVA DEI DATI PER UN ANNO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER IL RIFIUTO DELLA RICHIESTA DI ESCLUSIVA DEI DATI PER UN ANNO PRESENTATI DALL'EMEA

Ai sensi dell'articolo 74, lettera a), della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, il richiedente ha presentato domanda di esclusiva per un anno per i dati presentati per la modifica della classificazione del prodotto da medicinale con obbligo di prescrizione medica a medicinale senza obbligo di prescrizione. Per tale esclusiva è necessario che la modifica della classificazione "sia stata autorizzata in base a test preclinici o a studi clinici significativi".

La giustificazione del richiedente si fondava su 6 studi non pubblicati, di cui 5 completi e uno pubblicato solo sotto forma di compendio, presentati a sostegno della domanda (BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 e BY1023/VMG309). Il richiedente sosteneva che i 6 studi giustificano la nuova indicazione e la nuova durata di trattamento proposte in quanto comprendono almeno un punto di rilevazione dei sintomi da reflusso durante i primi 14 giorni di trattamento con pantoprazolo e pertanto sono ritenuti significativi ai fini della domanda. È stato posto particolarmente in rilievo lo studio BY1023/BGI022. Nel corso della procedura, il richiedente ha corroborato ulteriormente la giustificazione. Il richiedente ha sottolineato che tali studi hanno dimostrato l'efficacia del medicinale nelle condizioni d'impiego senza prescrizione in relazione all'indicazione proposta e alla relativa posologia, che è diversa da quella del prodotto con obbligo di prescrizione. Oltre allo studio BGI022 (CSR 257/2004), il richiedente ha fatto riferimento allo studio MEX020 (CSR 200/2004). Il richiedente ha inoltre fatto riferimento agli studi BF010 (CSR 298E/99) e VMG309 (CSR 323/2004), che si riteneva fornissero dati sulla rapida comparsa di un miglioramento dei sintomi di reflusso. In generale, il richiedente ha ritenuto che i nuovi dati emersi nei succitati studi corroborassero in modo significativo la classificazione come prodotto senza obbligo di prescrizione in quanto entrambi rilevanti e aventi ripercussioni ai fini della valutazione.

Il CHMP ha riesaminato i dati clinici presentati, alla luce del disposto dell'articolo 74 lettera a) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, a sostegno della classificazione di CONTROLOC Control 20 mg compresse gastroresistenti come "medicinale non soggetto a prescrizione medica".

Dei 17 studi presentati a sostegno della domanda, i seguenti 11 studi non hanno formato la base della richiesta di esclusiva dei dati da parte del richiedente.

Studio n. (n. CSR)	Obiettivo Primario	Obiettivo Secondario	Trattamento	Durata	N (ITT - intenzione al trattamento)	Risultati
BY1023/BGSA017 (245/98)	Miglioramento della pirosi gastrica in MRGE Stadio 0	Tempo richiesto per l'eliminazione dei sintomi chiave di MRGE	Pan 20, Placebo	2 settimane	219	Pantoprazolo era superiore al placebo
BY1023/FK3059 (93/2001)	Miglioramento dei sintomi chiave di MRGE dopo 28 giorni	Miglioramento dei sintomi chiave di MRGE dopo 14 giorni	Pan 20, Ran 300 una volta al giorno	4 settimane	338	Pantoprazolo era superiore a ranitidina
BY1023/VMG306 (302/98)	Miglioramento dei sintomi di MRGE Stadio 0/I dopo 4 settimane di trattamento	Miglioramento dei sintomi principali dopo 2 settimane di trattamento	Pan 20, Ran 150 due volte al giorno	4 settimane	356	Pantoprazolo era superiore a ranitidina
BY1023/VMG305 (301/98)	Miglioramento dei sintomi di MRGE Stadio 0/I dopo 4 settimane di trattamento	Miglioramento dei sintomi di MRGE dopo 2 settimane di trattamento	Pan 20, Lan 15	4 settimane	375	Pantoprazolo non era inferiore a lansoprazolo dopo 4 settimane di trattamento
BY1023/M3-316 (152/2003)	Miglioramento dei sintomi di MRGE Stadio A-D	Valutazione dei sintomi gastrointestinali (GI) al giorno 14 e 28	Pan 20, 40	4 settimane	421	Pantoprazolo era efficace e ben tollerato

BY1023/M3-320 (170/2003)	Tempo richiesto fino al primo miglioramento di sintomi collegati a MRGE Stadio 0	Miglioramento di sintomi collegati a MRGE dopo 14 e 28 giorni	Pan 20, Eso 20	4 settimane	529	L'efficacia dei due PPI era paragonabile; pantoprazolo non era inferiore a esomeprazolo
BY1023/FK3034 (166/95)	Guarigione endoscopica di MRGE Stadio I	Miglioramento dei sintomi principali di MRGE e altri sintomi gastrointestinali (GI)	Pan 20, Ran 300 una volta al giorno	4/8 settimane	209	Pantoprazolo era significativamente più efficace di ranitidina
BY1023/BGSA006 (208/95)	Guarigione endoscopica di MRGE Stadio I	Miglioramento dei sintomi principali di MRGE e altri sintomi gastrointestinali (GI)	Pan 20, Ran 300 una volta al giorno	4/8 settimane	201	Pantoprazolo era significativamente più efficace di ranitidina
3001A1-300-US (319E/98)	Guarigione endoscopica esofagite erosiva	Miglioramento dei tipici sintomi di MRGE	Pan 10, 20, 40, Pla	4/8 settimane	603	Pantoprazolo era significativamente più efficace del placebo
3001A1-301-US (320E/98)	Guarigione endoscopica Esofagite erosiva	Miglioramento dei tipici sintomi di MRGE	Pan 20, 40, Niz 150 due volte al giorno	4/8 settimane	243	Pantoprazolo era significativamente più efficace di nizatidina
BY1023/UK005 (303/98)	Guarigione endoscopica di MRGE Stadio I dopo 4 settimane	Guarigione Endoscopica di MRGE Stadio I dopo 8 settimane, Miglioramento dei sintomi di MRGE dopo 2 e 4 settimane	Pan 20, Ome 20	4/8 settimane	327	L'efficacia di pantoprazolo era simile a quella di omeprazolo

CSR = Clinical Study Report (relazione dello studio clinico), N = Numero di Pazienti, Eso = Esomeprazolo, Lan = Lansoprazolo, Niz = Nizatidina, Ome = Omeprazolo, Pan = Pantoprazolo, Pla = Placebo, Ran = Ranitidina, bid =due volte al giorno

In base ai risultati di cui sopra il CHMP ha preso in considerazione quanto segue:

- pantoprazolo 20 mg è efficace nel trattamento a breve termine dei sintomi di MRGE
- la giustificazione del richiedente di estrapolare i risultati di questi studi alle proposte condizioni d'impiego senza prescrizione è accettabile
- il profilo di sicurezza di pantoprazolo è consolidato e accettabile.

Dei 17 studi presentati dal richiedente, i seguenti 6 studi hanno formato la base per la domanda di esclusiva da parte del richiedente.

Studio n. (n. CSR)	Obiettivo Primario	Obiettivo Secondario	Trattamento	Durata	N (ITT)	Risultati	Commenti
BY1023/BGI022 (257/2004)	Miglioramento di pirosi gastrica nello stadio 0/I di MRGE al giorno 14	Miglioramento di pirosi gastrica nello stadio 0/I di MRGE al giorno 28	Pan 20, Ran 150 due volte al giorno	4 settimane	344	Pantoprazolo era superiore a ranitidina nel migliorare i sintomi di MRGE	I risultati sono analoghi a quanto riportato negli studi pubblicati (FK3059, VMG306, FK3034 e BGSA006)
BY1023/BF010 (298E/99)	Miglioramento di pirosi gastrica nello Stadio 0 di MRGE	Qualità della vita, Tempo richiesto per il miglioramento di pirosi gastrica	Pan 20, Ome 10	4/8 settimane	331	I due medicinali hanno mostrato efficacia simile	Gli studi pubblicati hanno mostrato che pantoprazolo non è inferiore ad altri PPI (Studio VMG305 e M3-320)
BY1023/VMG309 (323/2004)	Miglioramento di pirosi gastrica nello Stadio I di MRGE dopo 1 e 2 settimane di trattamento	Miglioramento dei sintomi di MRGE, Tempo richiesto per miglioramento di pirosi gastrica	Pan 20, Ome 10	2 settimane	521	L'efficacia dei due PPI era paragonabile; pantoprazolo non era inferiore a	Gli studi pubblicati suggeriscono che pantoprazolo non è inferiore ad altri PPI (Studio VMG305 e M3-320)

						omeprazolo, endpoint primario non significativo	
BY1023/ESP009 (396/2004)	Guarigione endoscopica di MRGE Stadio I dopo 8 settimane di trattamento	Guarigione endoscopica di MRGE Stadio I dopo 4 settimane di trattamento	Pan 20, Ran 150 due volte al giorno	4/8 settimane	270	Pantoprazolo era superiore a ranitidina	I risultati sono analoghi a quanto riportato negli studi pubblicati (FK3059, VMG306, FK3034 e BGSA006)
BY1023/MEX020 (200/2004)	Guarigione endoscopica di MRGE Stadio I	Miglioramento dei sintomi di MRGE dopo 7 e 28 giorni di trattamento	Pan 20, Ome 10	4/8 settimane	346	Pantoprazolo e omeprazolo mostravano efficacia simile	Gli studi pubblicati hanno mostrato che pantoprazolo non è inferiore ad altri PPI (Studio VMG305 e M3-320)
BY1023/FK3037 (105/96)	Guarigione endoscopica di MRGE Stadio II/III dopo 4 e 8 settimane di trattamento	Miglioramento dei sintomi a 2 e 4 settimane di trattamento	Pan 20, 40, 80	4/8 settimane	322	Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi sottoposti a trattamento	Risultati analoghi sono emersi nello studio pubblicato M3-316.

CSR = Clinical Study Report (relazione dello studio clinico), N = Numero di Pazienti, Eso = Esomeprazolo, Lan = Lansoprazolo, Niz = Nizatidina, Ome = Omeprazolo, Pan = Pantoprazolo, Pla = Placebo, Ran = Ranitidina, bid = due volte al giorno

Con riferimento ai 6 studi di cui sopra, il CHMP ha formulato le seguenti osservazioni (vedi anche i commenti contenuti nella tabella):

- **BGI022 (CSR 257/2004)**
In questo studio cardine le differenze nei risultati di pantoprazolo 20 mg e ranitidina 150 mg erano significative; tuttavia le conclusioni dello studio non pubblicato per BGI022 erano molto simili a quelle dello studio comparativo pubblicato (VMG306) sulla ranitidina 150 mg e, nel complesso, non apportano elementi significativi per la richiesta.
- **BF010 (CSR 298E/99)**
Questo studio ha confrontato l'efficacia di omeprazolo 10 mg rispetto a pantoprazolo 20 mg al giorno 28 nei pazienti senza esofagite (diagnosi tramite endoscopia). La relazione dello studio non conteneva dati riferiti al giorno 14. Nelle condizioni d'impiego senza prescrizione, il paziente si rivolgerebbe spontaneamente al medico qualora entro il giorno 14 non avesse ottenuto un miglioramento dei sintomi, il che limita il valore dello studio nel caso d'impiego senza prescrizione. Inoltre la dose iniziale di omeprazolo per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo è di norma pari a 20 mg; dal punto di vista terapeutico, 10 mg di omeprazolo non sono equivalenti a 20 mg di pantoprazolo. Lo studio conteneva una fase C di trattamento (giorni 29-56) ma, anche in questo caso, ciò non è rilevante in riferimento all'indicazione, nell'uso senza prescrizione, di non superare i 28 giorni di trattamento. Nel complesso lo studio non fornisce dati rilevanti analoghi a quelli del periodo iniziale, fino a 14 giorni, per l'uso senza prescrizione. Inoltre, altri studi hanno confrontato l'efficacia del pantoprazolo con quella di altri PPI (lansoprazolo, esomeprazolo), riscontrando che non era inferiore all'efficacia di tali PPI nel migliorare i sintomi di pirosi gastrica e rigurgito acido (studio VMG305 e M3-320).
- **VMG309 (CSR 323/2004)**
Lo studio ha confrontato l'efficacia di omeprazolo 10 mg e pantoprazolo 20 mg dopo una e due settimane di trattamento. Il miglioramento dei sintomi era simile tra un prodotto e l'altro, anche se non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi alla fine della settimana 1. Non è stata presentata un'analisi del tasso di miglioramento per la settimana 2. Le risultanze di tale studio sono in linea con altri studi pubblicati (Studio VMG305 e M3-320), i quali hanno evidenziato che l'efficacia del pantoprazolo non è inferiore a quella di altri PPI (come lansoprazolo e esomeprazolo).

- **ESP009 (CSR 396/2004)**
Lo studio ha confrontato l'efficacia di 20 mg di pantoprazolo x1/die e di 150 mg di ranitidina x2/die nella cura dell'esofagite e nell'eliminazione dei sintomi di MRGE dopo il trattamento. Il pantoprazolo è risultato superiore alla ranitidina nel trattamento dei sintomi principali di MRGE. Risultati analoghi sono emersi negli studi FK3059, VMG306, FK3034, BGSA006, che hanno anche dimostrato la superiorità di pantoprazolo 20 mg rispetto a ranitidina 300 mg nel trattamento dei sintomi di reflusso.
- **MEX020 (CSR 200/2004)**
Questo studio ha confrontato l'efficacia al giorno 28 di pantoprazolo 20 mg rispetto a omeprazolo 10 mg in pazienti con esofagite da reflusso. Lo studio ha concluso che pantoprazolo 20 mg tende a migliorare più rapidamente i sintomi durante i primi 7 giorni di trattamento rispetto a omeprazolo 10 mg, senza tuttavia rilevare differenze statisticamente significative tra i gruppi dopo 7 giorni, 4 settimane o 8 settimane di trattamento. Lo studio non conteneva dati riferintisi al giorno 14. Questo studio è caratterizzato dalle stesse lacune indicate in precedenza per lo studio BF010: la mancanza di dati per il giorno 14 limita il valore dello studio nelle condizioni d'impiego senza prescrizione, in cui il paziente si rivolgerebbe spontaneamente al medico nel caso in cui non si verificasse un miglioramento dei sintomi entro il giorno 14. In genere la dose iniziale di omeprazolo per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo è pari a 20 mg; dal punto di vista terapeutico, 10 mg di omeprazolo non sono equivalenti a 20 mg di pantoprazolo. Inoltre, in altri studi l'efficacia mostrata da pantoprazolo è stata paragonata a quella di altri PPI (lansoprazolo, esomeprazolo), risultando non inferiore all'efficacia di tali PPI nel migliorare i sintomi di pirosi gastrica e rigurgito acido (studio VMG305 e M3-320).
- **FK3037 (CSR 105/96)**
Lo studio ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di pantoprazolo 20 mg, 40 mg e 80 mg nella risoluzione dell'esofagite e nell'eliminazione dei sintomi di MRGE. I risultati hanno indicato che tutte queste dosi sono efficaci e paragonabili nel trattamento della MRGE. Risultati analoghi sono emersi nello studio pubblicato M3-316, che ha confrontato l'efficacia di pantoprazolo 20 e 40 mg nel trattamento dei sintomi di MRGE.

Considerando che:

- La domanda si basa sui risultati di 17 studi clinici nel suffragare efficacia clinica e sicurezza. Nessuno dei 6 studi sopra menzionati fornisce dati a sostegno dell'indicazione e della durata di trattamento proposte che non siano derivabili dagli altri 11 studi presentati con la domanda. Pertanto questi 6 studi non forniscono dati clinici di reale interesse per la valutazione della domanda,

il CHMP ha concluso che gli studi BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 e BY1023/VMG309 presentati dal richiedente e ai quali si riferisce la richiesta di esclusiva dei dati per un anno non sono né rilevanti né necessari per la classificazione di CONTROLOC Control 20 mg compresse gastroresistenti come "medicinale non soggetto a prescrizione medica".