

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CONTROLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

Hulpstof: bevat 1,06 microgram sojalecithine per maagsapresistente tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten, aan één zijde bedrukt met “P20” in bruine inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bv. brandend maagzuur, zuurregurgitatie) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg pantoprazol (één tablet) per dag.

Het kan nodig zijn de tabletten gedurende 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om verbetering van symptomen te bereiken. Wanneer volledige verlichting van symptomen is opgetreden, dient de behandeling gestopt te worden.

De behandeling mag niet langer dan 4 weken duren zonder een arts te raadplegen.

Indien er geen symptoomverlichting optreedt binnen 2 weken van continue behandeling, dient de patiënt geadviseerd te worden een arts te raadplegen.

Speciale populaties

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen of bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

Pediatrisch gebruik

CONTROLOC Control wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

CONTROLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten mogen niet gekauwd of fijngeemaakt worden en dienen vóór een maaltijd in hun geheel met water ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor soja of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Gelijktijdige toediening met atazanavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten dient geadviseerd te worden hun arts te raadplegen als:

- ze onbedoeld gewichtsverlies, anemie, gastro-intestinale bloeding, dysfagie, aanhoudend braken of braken met bloed vertonen, aangezien het symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen van een ernstige aandoening. In deze gevallen dient maligniteit uitgesloten te worden.
- ze eerder een maagzweer of gastro-intestinale chirurgie hebben gehad.
- ze een continue symptomatische behandeling van indigestie of brandend maagzuur ondergaan gedurende 4 of meer weken.
- ze geelzucht, leverfunctiestoornis of leverziekten hebben.
- ze enig andere ernstige ziekte hebben die het algemeen welzijn aantast.
- ze ouder zijn dan 55 jaar met nieuwe of recent gewijzigde symptomen.

Patiënten met lange-termijn terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts regelmatig te raadplegen. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks een vrij verkrijgbaar middel gebruiken tegen indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts of apotheker te informeren.

Patiënten dienen geen andere protonpompinhibitor of H₂-antagonist tegelijkertijd in te nemen.

Patiënten die een endoscopie of een ureumademhalingstest zullen ondergaan, dienen hun arts te raadplegen alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

De patiënten dient geadviseerd te worden dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te brengen.

Patiënten kunnen voor het eerst symptomatische verlichting ervaren na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol, maar het kan nodig zijn het gedurende 7 dagen in te nemen om volledige maagzuurcontrole te bereiken.

Patiënten dienen pantoprazol niet in te nemen als preventief geneesmiddel.

Een verlaagde zuurgraad van de maag, ten gevolge van alle middelen - inclusief protonpompinhibitoren - verhoogt de tellingen van de bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het maagdarmsstelsel. Behandeling met zuurverlagende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals Salmonella, Campylobacter of C. difficile.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CONTROLOC Control kan de absorptie verminderen van werkzame bestanddelen waarvan de biologische beschikbaarheid pH-afhankelijk is (bv. ketoconazol).

Er werd aangetoond dat gelijktijdige toediening van atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg met omeprazol (40 mg eenmaal per dag) of atazanavir 400 mg met lansoprazol (60 mg enkelvoudige dosis) bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een substantiële reductie van de biologische beschikbaarheid van atazanavir. De absorptie van atazanavir is pH-afhankelijk. Daarom mag pantoprazol niet gelijktijdig met atazanavir toegediend worden (zie rubriek 4.3).

Pantoprazol wordt in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymstelsel. Een interactie van pantoprazol met andere stoffen die eveneens door hetzelfde enzymstelsel worden gemetaboliseerd kan niet worden uitgesloten. Echter werden geen klinisch significante interacties geobserveerd bij specifieke

proeven met carbamazepine, cafeïne, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, naproxen, nifedipine, fenytoïne, piroxicam, theofylline en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat.

Hoewel in klinische farmacokinetische studies geen interactie werd vastgesteld tijdens de gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, werden enkele geïsoleerde gevallen van INR-veranderingen gemeld tijdens gelijktijdige behandeling in de post-marketing periode. Daarom is bij patiënten behandeld met coumarine anticoagulantia (bv. fenprocoumon of warfarine) controle van de protrombinetijd/INR aanbevolen na de start, de stopzetting of bij onregelmatig gebruik van pantoprazol.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken. Preklinische studies hebben geen bewijs geleverd van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden gedurende zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pantoprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in de moedermelk aangetoond. Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden gedurende de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Indien van toepassing, dienen patiënten niet te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er kan verwacht worden dat ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen ervaart. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beiden optredend bij ongeveer 1% van de patiënten. De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met pantoprazol.

In de volgende tabel worden de bijwerkingen gerangschikt volgens onderstaande frequentieclassificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met pantoprazol in klinische studies en post-marketing ervaring

Frequentie	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Orgaansysteem				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie; Leukopenie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn; Duizeligheid			

Oogaandoeningen		Stoornissen van het gezichtsvermogen / wazig zien		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree; Misselijkheid / braken; Abdominale distensie en opzwelling; Constipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			
Nier- en urinewegaandoeningen				Interstitiële nefritis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash / exantheem / eruptie; Pruritus	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnsonsyndroom; Syndroom van Lyell; Erythema multiforme; Fotosensibiliteit
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie; Myalgie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstemperatuur; Perifeer oedeem		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid (incl. anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging; Geelzucht; Hepatocellulair falen
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties, Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals bij verergering van deze symptomen indien reeds aanwezig)

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering bij de mens zijn niet bekend.

Dosissen tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten werden goed verdragen.

Aangezien pantoprazol extensief eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

In geval van overdosering met klinische tekenen van intoxicatie, kunnen geen specifieke therapeutische aanbevelingen worden gedaan, afgezien van een symptomatische en ondersteunende behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompinhibitoren, ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur inhibeert door specifieke blokkering ter hoogte van de protonpomp van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm, een cyclisch sulfenamide, in de zure omgeving van de pariëtale cellen, waar het het H^+/K^+ -ATP-ase-enzym (verantwoordelijk voor de finale stap in de productie van maagzuur) inhibeert.

Deze inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie. Bij de meeste patiënten wordt verlichting van brandend maagzuur en symptomen van zuurreflux binnen 1 week bereikt. Pantoprazol verlaagt de zuurgraad in de maag en verhoogt daardoor de gastrinespiegel evenredig met de verlaging van de zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich aan het enzym distaal t.o.v. de receptoren van de pariëtale cellen bindt, kan het de zuursecretie inhiberen onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect na orale of intraveneuze toediening van het werkzame bestanddeel is gelijk.

Pantoprazol doet de gastrinewaarden in nuchtere toestand toenemen. Bij kortdurend gebruik wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Gedurende een langdurende behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename komt echter alleen in geïsoleerde gevallen voor. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, bij een langdurige behandeling, een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene cellen (ECL) in de maag waargenomen (enkelvoudige tot adenomateuze hyperplasie). Echter, volgens de studies die tot op heden werden uitgevoerd, werd de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden, zoals die gevonden werden bij dierproeven (zie rubriek 5.3), niet waargenomen bij de mens.

Klinische werkzaamheid

In een retrospectieve analyse van 17 studies in 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) die behandeld werden met 20 mg pantoprazol in monotherapie, werden de symptomen geassocieerd met reflux van maagzuur, bv. brandend maagzuur en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. In de geselecteerde studies moest in 2 weken sprake zijn van minstens 1 notering van een symptoom van zure reflux. De GORD-diagnose in deze studies was gebaseerd op endoscopische beoordeling, met de uitzondering van één studie waarin de inclusie van de patiënten gebaseerd was op uitsluitend symptomatologie.

In deze studies was het percentage aan patiënten die een volledige verlichting van brandend maagzuur na 7 dagen ervoeren tussen 54,0% en 80,6% in de pantoprazolgroep. Na 14 en 28 dagen, werd volledige verlichting van brandend maagzuur ervaren bij respectievelijk 62,9% tot 88,6% en bij 68,1% tot 92,3% van de patiënten.

Voor een volledige verlichting van zure oprispingen werden vergelijkbare resultaten verkregen als voor brandend maagzuur. Na 7 dagen ervoeren tussen 61,5% en 84,4% patiënten een volledige verlichting van

zure oprispingen, na 14 dagen tussen 67,7% en 90,4% en na 28 dagen tussen 75,2% en 94,5%, respectievelijk.

Het werd consistent aangetoond dat pantoprazol superieur was aan placebo en H2RA en niet inferieur aan andere PPI. De mate van symptoomverlichting van zure reflux was grotendeels onafhankelijk van het initiële GORD-stadium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek verschilt niet na eenmalige of herhaalde toediening. In de dosISRANGE van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair, na zowel orale als intraveneuze toediening.

Absorptie

Pantoprazol wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gemiddeld worden de maximale serumconcentraties ($C_{\max}$) van ongeveer 1-1,5 µg/ml ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening ($t_{\max}$) van een enkelvoudige orale dosis van 20 mg bereikt en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening. Gelijktijdige inname van voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid (AUC of $C_{\max}$), maar verhoogde de variabiliteit van de lag-tijd (t_{lag}).

Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg en de plasma-eiwitbinding is ongeveer 98%.

Metabolisme en excretie

De klaring bedraagt ongeveer 0,1 l/u/kg en de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) ongeveer 1 uur. Er waren enkele gevallen van personen met een vertraagde eliminatie. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen in de pariëtale cellen correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langere werkingsduur (inhibitie van de zuursecretie).

Pantoprazol wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd. Renale eliminatie vertegenwoordigt de belangrijkste excretieweg (ongeveer 80%) van de metabolieten van pantoprazol; het overige deel wordt uitgescheiden met de feces. De voornaamste metaboliet in zowel serum als urine is desmethylpantoprazol, geconjugeerd met sulfaat. De halfwaardetijd van deze metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Specifieke populaties

Nierfunctiestoornis

Dosisreductie wordt niet aangeraden als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een beperkte nierfunctie (incl. patiënten die worden gedialyseerd, waardoor overwaarloosbare hoeveelheden pantoprazol worden verwijderd). Net als bij gezonde personen blijft de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Hoewel de belangrijkste metaboliet een langere halfwaardetijd heeft (2-3 uur), is de excretie nog snel en treedt er dus geen accumulatie op.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van pantoprazol aan patiënten met leverfunctiestoornis (klasse A, B en C volgens Child-Pugh) namen de halfwaardetijden toe tot 3 en 7 uur en de AUC-waarden met een factor 3-6, terwijl de $C_{\max}$ slechts licht verhoogd was met een factor 1,3 in vergelijking met gezonde personen.

Ouderen

Een lichte verhoging van de AUC en de $C_{\max}$ bij oudere vrijwilligers in vergelijking met jongere personen is klinisch niet relevant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde doses en genotoxiciteit, wijzen niet op specifiek gevaar voor de mens.

In de 2 jaar durende carcinogeniteitsstudies bij ratten werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien werden in één studie schubvormige celpapillomen gevonden in de voormag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van gastrische carcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen, werd nauwkeurig onderzocht en geconcludeerd kan worden dat het gaat om een secundaire reactie op de zeer sterk verhoogde gastrinewaarden in het serum die optreedt bij de rat gedurende een chronische behandeling met hoge dosissen.

In de 2 jaar durende studies bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (slechts in 1 studie met ratten) en bij vrouwelijke muizen. Dit werd geïnterpreteerd als zijnde een gevolg van de hoge metabolisatiesnelheid van pantoprazol in de lever.

Tijdens één 2 jaar durende studie werd bij de groep ratten die de hoogste dosis kregen (200 mg/kg) een lichte toename van neoplastische veranderingen in de schildklier waargenomen. Het optreden van deze neoplasmata wordt geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de rattenlever. Aangezien de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

In dierstudies (ratten) was het waargenomen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) voor embryotoxiciteit 5 mg/kg. Onderzoeken toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

Penetratie van de placenta werd onderzocht bij ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Daardoor is de concentratie pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte verhoogd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

watervrij natriumcarbonaat
mannitol (E421)
crospovidon
povidon K90
calciumstearaat

Omhulling

hypromellose
povidon K25
titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
propyleenglycol
methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
natriumlaurylsulfaat
polysorbaat 80
triëthylcitraat

Drukinkt

schellak
rood ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
geel ijzeroxide (E172)
sojalecithine
titaniumdioxide (E171)
antifoam DC 1510

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen

Alu/Alu blisterverpakkingen met 7 of 14 maagsapresistente tabletten of Alu/Alu blisterverpakkingen met kartonnen versteviging met 7 of 14 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz
Duitsland
Telefoon: +49-(0)7531-84-0
Fax: +49 (0)7531-84-2474

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Nycomed GmbH
Productiesite Oranienburg
Lehmitstraße 70-98
D-16515 Oranienburg
Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Niet aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De vergunninghouder moet verzekeren dat het farmacovigilantiesysteem, zoals beschreven in versie 3.0, gedateerd op 07.11.2008, gepresenteerd in Module 1.8.1. van de vergunningsaanvraag, aanwezig is en functioneert vóór en terwijl het product op de markt is.

PSUR

Het PSUR indieningsschema voor CONTROLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten dient het PSUR indieningsschema van het referentiegeneesmiddel te volgen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING MET KARTONNEN VERSTEVIING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CONTROLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten
Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojalecithine. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 maagsapresistente tabletten
14 maagsapresistente tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/0/00/000/000

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel niet op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bv. brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen. Neem één tablet (20 mg) per dag. Overschrijd deze dosis niet. Het geneesmiddel kan mogelijk geen onmiddellijke verlichting brengen.
Verlicht brandend maagzuur

16 INFORMATIE IN BRAILLE

CONTROLOC Control 20 mg

GEGEVENS DIE OP DE INTERMEDIAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN VERSTEUVING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CONTROLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten
Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojalecithine. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 maagsapresistente tabletten
14 maagsapresistente tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/0/00/000/000

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel niet op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bv. brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen. Neem één tablet (20 mg) per dag. Overschrijd deze dosis niet. Het geneesmiddel kan mogelijk geen onmiddellijke verlichting brengen.
Verlicht brandend maagzuur.

16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CONTROLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten
Pantoprazol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Nycomed GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

CONTROLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten

Pantoprazol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door, want deze bevat belangrijke informatie voor u.

Dit geneesmiddel kan zonder voorschrift verkregen worden. Desondanks moet u CONTROLOC Control zorgvuldig gebruiken om een goed resultaat te bereiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Raadpleeg een arts als uw verschijnselen verergeren of niet verbeteren na 2 weken.
- U dient CONTROLOC Control tabletten niet langer dan 4 weken te gebruiken zonder uw arts te raadplegen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is CONTROLOC Control en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u CONTROLOC Control inneemt
3. Hoe wordt CONTROLOC Control ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u CONTROLOC Control
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CONTROLOC CONTROL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

CONTROLOC Control bevat het werkzame bestanddeel pantoprazol, dat de ‘pomp’ die maagzuur produceert, blokkeert. Hierdoor vermindert het de hoeveelheid zuur in uw maag.

CONTROLOC Control wordt gebruikt voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen.

Reflux is het terugvloeien van zuur uit de maag in de slokdarm, die ontstoken en pijnlijk kan worden. Dit kan symptomen bij u veroorzaken zoals een pijnlijk brandend gevoel in de borst tot aan de keel (brandend maagzuur) en een zure smaak in de mond (zure oprispingen).

U kan verlichting van uw zure reflux en symptomen van brandend maagzuur ervaren na slechts één dag behandeling met CONTROLOC Control, maar dit geneesmiddel is niet bedoeld om onmiddellijke verlichting te brengen. Het kan nodig zijn de tabletten gedurende 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om de symptomen te verlichten.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CONTROLOC CONTROL INNEEMT

Neem CONTROLOC Control niet in:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor pantoprazol, voor soja of voor één van de andere bestanddelen van CONTROLOC Control (vermeld in rubriek 6 ‘Wat bevat CONTROLOC Control’)
- als u een geneesmiddel neemt dat atazanavir (voor de behandeling van HIV-infectie) bevat
- als u jonger bent dan 18 jaar
- als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Wees extra voorzichtig met CONTROLOC Control

Raadpleeg eerst uw arts als:

- u eerder continu behandeld werd voor brandend maagzuur of indigestie gedurende 4 of meer weken

- u ouder bent dan 55 jaar en dagelijks niet-voorschriftplichtige geneesmiddelen tegen spijsverteringsstoornissen inneemt
- u ouder bent dan 55 jaar met nieuwe of recent gewijzigde symptomen
- u eerder een maagzweer of maagchirurgie heeft gehad
- u leverproblemen of geelzucht (geelverkleuring van de huid of ogen) heeft gehad
- u regelmatig uw arts bezoekt voor ernstige klachten of aandoeningen
- u een endoscopie of een ademhalingstest genaamd C-ureum-test krijgt.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk, vóór of na het nemen van dit geneesmiddel, als u één van de volgende symptomen opmerkt, wat een teken van een andere, meer ernstige ziekte zou kunnen zijn:

- een onbedoeld gewichtsverlies (niet gerelateerd aan een dieet of een fitnessprogramma)
- (bij herhaald) braken
- bloedbraken; dit kan eruit zien als donker koffiegrijs in uw braaksel
- bloed in uw stoelgang; die er zwart of teerachtig kan uitzien
- moeilijkheden of pijn bij het slikken
- bleek gelaat en gevoel van zwakte (bloedarmoede)
- pijn op de borst
- maagpijn
- ernstige en/of aanhoudende diarree, omdat CONTROLOC Control in verband gebracht werd met een kleine toename in infectieuze diarree.

Uw arts kan beslissen dat u sommige testen moet ondergaan.

Als u een bloedtest dient te ondergaan, vertel uw arts dan dat u dit geneesmiddel inneemt.

U kan verlichting van uw zure reflux en symptomen van brandend maagzuur ervaren na slechts één dag behandeling met CONTROLOC Control, maar dit geneesmiddel is niet bedoeld om onmiddellijk verlichting te brengen.

U dient het niet te nemen als een preventieve maatregel.

Als u reeds enige tijd herhaaldelijk lijdt aan brandend maagzuur of indigestiesymptomen, vergeet dan niet uw arts regelmatig te raadplegen.

Inname met andere geneesmiddelen

CONTROLOC Control kan de werking van sommige andere geneesmiddelen negatief beïnvloeden. Vertel uw arts of apotheker als u geneesmiddelen gebruikt die één van de volgende werkzame bestanddelen bevat:

- ketoconazol (gebruikt bij schimmelinfecties)
- warfarine en fenprocoumon (gebruikt om het bloed te verdunnen en bloedstolsels te voorkomen). U kan verdere bloedtesten nodig hebben.
- atazanavir (gebruikt bij de behandeling van HIV-infectie). U mag CONTROLOC Control niet innemen als u atazanavir inneemt.

Neem CONTROLOC Control niet in met andere geneesmiddelen die de hoeveelheid zuur geproduceerd in uw maag beperken, zoals een andere protonpompremmer (omeprazol, lansoprazol of rabeprazol) of een H₂-antagonist (bv. ranitidine, famotidine).

Desondanks mag u CONTROLOC Control innemen met antacida (vb. magaldrat, alginezuur, natriumbicarbonaat, aluminiumhydroxide, magnesiumcarbonaat, of combinaties hiervan), indien nodig.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Dit houdt ook behandelingen op basis van planten of homeopathie in.

Gebruik van CONTROLOC Control met voedsel en drank

De tabletten dienen in hun geheel ingeslikt te worden met water vóór een maaltijd.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem CONTROLOC Control niet in als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of borstvoeding geeft. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u bijwerkingen ervaart zoals duizeligheid of verstoord zicht, dient u niet te rijden of machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van CONTROLOC Control

CONTROLOC Control bevat sojalecithine. Als u allergisch bent voor pinda's of soja, gebruik dit geneesmiddel niet.

3. HOE WORDT CONTROLOC CONTROL INGENOMEN

Neem CONTROLOC Control exact in zoals beschreven in deze bijsluiter. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Neem één tablet per dag. Overschrijd deze aanbevolen dosis van dagelijks 20 mg pantoprazol niet.

U dient dit geneesmiddel minstens 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen. Stop met de inname van CONTROLOC Control als u volledig symptoomvrij bent. U kan verlichting ervaren van uw symptomen van zure oprispingen en brandend maagzuur na ongeveer één dag behandeling met CONTROLOC Control, maar dit geneesmiddel is niet bedoeld om onmiddellijke verlichting te brengen.

Als u na 2 weken continue inname van dit geneesmiddel geen verlichting van symptomen heeft, raadpleeg dan uw arts.

Neem CONTROLOC Control tabletten niet langer dan 4 weken in zonder uw arts te raadplegen.

Neem de tablet in vóór een maaltijd, iedere dag op hetzelfde tijdstip. U dient de tablet in zijn geheel in te slikken met wat water. De tablet niet kauwen of breken.

Kinderen en adolescenten

CONTROLOC Control dient niet gebruikt te worden door kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Wat u moet doen als u meer van CONTROLOC Control heeft ingenomen dan u zou mogen

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of apotheker. Neem indien mogelijk uw geneesmiddel en deze bijsluiter mee. Er zijn geen bekende symptomen van overdosis.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten CONTROLOC Control in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem uw volgende normale dosis op het gebruikelijke tijdstip de volgende dag.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan CONTROLOC Control bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Raadpleeg onmiddellijk uw arts, of neem contact op met de Eerste Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u één van de volgende **ernstige bijwerkingen krijgt**. Stop onmiddellijk met het gebruik van dit geneesmiddel, maar neem deze bijsluiter en/of de tabletten met u mee.

- **Ernstige allergische reacties (zelden):** Overgevoeligheidsreacties, zogenaamde anafylactische reacties, anafylactische shock en angio-oedeem. Typische symptomen zijn: zwelling van het gezicht, de lippen, de tong en/of keel, wat moeilijkheden bij het slikken of ademen kan veroorzaken, galbulten (netelroos), ernstige duizeligheid met zeer hoge hartslag en veel zweten.

- **Ernstige huidaandoeningen (frequentie niet bekend):** huiduitslag met zwelling, blaarvorming of afschilfering van de huid; loslaten van de huid en bloedingen rond de ogen, neus, mond of geslachtsdelen en snelle verslechtering van uw algemene gezondheid, of huiduitslag bij blootstelling aan de zon.
- **Andere ernstige reacties (frequentie niet bekend):** gele verkleuring van de huid en ogen (te wijten aan ernstige leverschade), of nierproblemen zoals pijn bij het plassen en lage rugpijn met koorts.

Bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt gedefinieerd worden:

- zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
 - vaak: komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
 - soms: komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
 - zelden: komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
 - zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
 - niet bekend: frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens.
- **Soms voorkomende bijwerkingen:**
hoofdpijn; duizeligheid; diarree; misselijk voelen, braken; opgezwollen gevoel en winderigheid; verstopping; droge mond; pijn en onaangenaam gevoel in de buik; huiduitslag of netelroos; jeuk; zich zwak, uitgeput en algemeen onwel voelen; slaapstoornissen; toename in leverenzymen in een bloedtest.
 - **Zelden voorkomende bijwerkingen:**
stoornissen van het zicht zoals wazig zien; gewrichtspijn; spierpijn; gewichtsveranderingen; verhoogde lichaamstemperatuur; opzwellen van de ledematen; allergische reacties; depressie; verhoogde waarden van bilirubine en vet in het bloed (gezien in bloedtesten).
 - **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen:**
desoriëntatie; daling in het aantal bloedplaatjes, wat er voor kan zorgen dat u meer bloedt of blauwe plekken heeft dan normaal; daling in het aantal witte bloedcellen, wat kan leiden tot meer frequente infecties.
 - **Frequentie niet bekend:**
hallucinaties, verwardheid (in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van deze symptomen); verminderde hoeveelheid natrium in het bloed.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U CONTROLOC CONTROL

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik CONTROLOC Control niet meer na de vervaldatum die vermeld staat op de doos en de blisterverpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat CONTROLOC Control

- Het werkzame bestanddeel is pantoprazol. Iedere tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).
- De andere bestanddelen zijn:
 - Kern: (watervrij) natriumcarbonaat, mannitol, crospovidone, povidone K90, calciumstearaat.
 - Omhulling: hypromellose, povidone, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), propyleenglycol, methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer, natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80, triëthylcitraat.
 - Drukinkt: schellak, rood, zwart en geel ijzeroxide (E172), sojalecithine, titaniumdioxide (E171) en antifoam DC 1510.

Hoe ziet CONTROLOC Control er uit en wat is de inhoud van de verpakking

De maagsapresistente tabletten zijn gele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten waarop aan één zijde “P20” vermeld staat.

CONTROLOC Control is beschikbaar in Alu/Alu blisterverpakkingen met of zonder kartonnen versteviging.

Verpakkingen bevatten 7 of 14 maagsapresistente tabletten. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Nycomed GmbH

Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz

Duitsland

Fabrikant

Nycomed GmbH

Production site Oranienburg

Lehnitzstraße 70-98, 16515 Oranienburg

Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

De volgende aanbevelingen voor levensstijl en veranderingen in voedingspatroon kunnen ook bijdragen om brandend maagzuur en zuur gerelateerde symptomen te verlichten.

- Vermijden van grote maaltijden
- Niet te snel eten
- Stoppen met roken
- Het gebruik van alcohol en cafeïne beperken
- Proberen af te vallen (in geval van overgewicht)
- Vermijden van nauw aansluitende kleding of riemen
- Vermijden van eten binnen drie uur voor het slapen gaan
- Verhogen van het hoofdeinde van uw bed (indien u 's nachts symptomen ervaart)
- Beperken van de inname van voedsel dat brandend maagzuur kan veroorzaken. U kunt hierbij denken aan: chocolade, pepermunt, groene munt, vet en gefrituurd voedsel, zure en gekruide etenswaren, citrusvruchten en vruchtensappen, tomaten.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WEIGERING VAN DE AANSPRAAK OP EEN JAAR GEGEVENSEXCLUSIVITEIT, OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WEIGERING VAN DE AANSPRAAK OP EEN JAAR GEGEVENSEXCLUSIVITEIT, OPGESTELD DOOR HET EMEA

Onder verwijzing naar artikel 74 bis van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, heeft de aanvrager om één jaar exclusiviteit verzocht voor de gegevens ingediend om de indeling van het geneesmiddel te wijzigen van receptgeneesmiddel in niet-receptgeneesmiddel. Een dergelijke exclusiviteit vereist dat de wijziging van de indeling “is toegestaan op basis van significante preklinische of klinische proeven”.

De argumentatie van de aanvrager was gebaseerd op zes ‘niet-gepubliceerde’ onderzoeken (vijf in hun geheel niet, en één waarvan alleen een samenvatting is gepubliceerd), die ter ondersteuning van de aanvraag zijn voorgelegd (BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 en BY1023/VMG309). Gesteld werd dat deze zes onderzoeken de voorgestelde nieuwe indicatie en behandelduur ondersteunen omdat ze ten minste één symptoomregistratiepunt van refluxgerelateerde symptomen tijdens de eerste 14 dagen van behandeling met pantoprazol bieden en daarom als significant voor de aanvraag worden beschouwd. Bijzondere nadruk werd gelegd op onderzoek BY1023/BGI022. Tijdens de procedure heeft de aanvrager de argumentatie verder onderbouwd. De aanvrager benadrukte dat deze onderzoeken de werkzaamheid in de niet-receptsetting aantoonde met betrekking tot de voorgestelde indicatie en de desbetreffende dosering, die verschillen van die van het receptgeneesmiddel. Behalve naar onderzoek BGI022 (CSR 257/2004) verwees de aanvrager ook naar onderzoek MEX020 (CSR 200/2004). Verder verwees de aanvrager naar de onderzoeken BF010 (CSR 298E/99) en VMG309 (CSR 323/2004), die werden geacht gegevens te verschaffen voor een snel intredende verlichting van refluxsymptomen. Over het geheel genomen was de aanvrager van mening dat de nieuwe gegevens uit de voornoemde onderzoeken een belangrijke ondersteuning vormden voor de indeling als niet-receptgeneesmiddel, omdat ze beide gevolgen en relevantie voor de beoordeling hadden.

Het CHMP heeft, gelet op de bepalingen van artikel 74 bis van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, de klinische gegevens bestudeerd die zijn ingediend ter ondersteuning van de indeling van CONTROLLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten als ‘niet aan medisch recept onderworpen geneesmiddel’.

Van de 17 onderzoeken die ter ondersteuning van de aanvraag zijn ingediend, vormden de volgende 11 onderzoeken geen basis voor het verzoek van de aanvrager om gegevensexclusiviteit:

Onderzoeksnr. (CSR-nr.)	Primaire doelstelling	Secundaire doelstelling	Behandeling	Duur	N (ITT)	Resultaten
BY1023/BGSA017 (245/98)	Verlichting van brandend maagzuur bij GORZ Stadium 0	Tijd tot de belangrijkste GORZ-symptomen zijn verdwenen	Pan 20, Placebo	2 weken	219	Pantoprazol was superieur aan placebo
BY1023/FK3059 (93/2001)	Verlichting van de belangrijkste symptomen bij GORZ na 28 dagen	Verlichting van de belangrijkste symptomen bij GORZ na 14 dagen	Pan 20, Ran 300 eenmaal daags	4 weken	338	Pantoprazol was superieur aan ranitidine
BY1023/VMG306 (302/98)	Verlichting van de symptomen bij GORZ Stadium 0/I na 4 weken behandeling	Verlichting van het belangrijkste symptoom na 2 weken behandeling	Pan 20, Ran 150 bid	4 weken	356	Pantoprazol was superieur aan ranitidine
BY1023/VMG305 (301/98)	Verlichting van de symptomen bij GORZ Stadium 0/I na 4 weken behandeling	Verlichting van GORZ-symptomen na 2 weken behandeling	Pan 20, Lan 15	4 weken	375	Pantoprazol was na 4 weken behandeling non-inferieur aan lansoprazol
BY1023/M3-316 (152/2003)	Verlichting van de symptomen bij GORZ Stadium A-D	Bepoorteling van gastro-intestinale symptomen op dag 14 en 28	Pan 20, 40	4 weken	421	Pantoprazol was effectief en werd goed verdragen

BY1023/M3-320 (170/2003)	Tijd tot eerste symptoomverlichting van aan GORZ gerelateerde symptomen bij GORZ Stadium 0	Verlichting van aan GORZ gerelateerde symptomen na 14 en 28 dagen	Pan 20, Eso 20	4 weken	529	Beide protonpomprem-mers waren even effectief; pantoprazol was non-inferieur aan esomeprazol
BY1023/FK3034 (166/95)	Endoscopisch bevestigde genezing van GORZ Stadium I	Verlichting van de belangrijkste GORZ-symptomen en andere gastro-intestinale symptomen	Pan 20, Ran 300 eenmaal daags	4/8 weken	209	Pantoprazol was significant effectiever dan ranitidine
BY1023/BGSA006 (208/95)	Endoscopisch bevestigde genezing van GORZ Stadium I	Verlichting van de belangrijkste GORZ-symptomen en andere gastro-intestinale symptomen	Pan 20, Ran 300 eenmaal daags	4/8 weken	201	Pantoprazol was significant effectiever dan ranitidine
3001A1-300-US (319E/98)	Endoscopisch bevestigde genezing van erosieve oesofagitis	Verlichting van de kenmerkende GORZ-symptomen	Pan 10, 20, 40, Pla	4/8 weken	603	Pantoprazol was significant effectiever dan placebo
3001A1-301-US (320E/98)	Endoscopisch bevestigde genezing van erosieve oesofagitis	Verlichting van de kenmerkende GORZ-symptomen	Pan 20, 40, Niz 150 bid	4/8 weken	243	Pantoprazol was significant effectiever dan nizatidine
BY1023/UK005 (303/98)	Endoscopisch bevestigde genezing van GORZ Stadium I na 4 weken	Endoscopisch bevestigde genezing van GORZ Stadium I na 8 weken. Verbetering van de GORZ-symptomen na 2 en 4 weken	Pan 20, Ome 20	4/8 weken	327	Pantoprazol en omeprazol waren even effectief

CSR = klinisch onderzoeksrapport (clinical study report), N = aantal patiënten, Eso = esomeprazol, Lan = lansoprazol, Niz = nizatidine, Ome = omeprazol, Pan = pantoprazol, Pla = placebo, Ran = ranitidine, bid = tweemaal daags

Op grond van bovenstaande resultaten was het CHMP van mening dat:

- pantoprazol 20 mg effectief is bij de kortdurende behandeling van GORZ-symptomen,
- de motivering van de aanvrager om de resultaten van deze onderzoeken te extrapoleren naar de voorgestelde niet-receptsetting aanvaardbaar is,
- het veiligheidsprofiel van pantoprazol goed is vastgesteld en aanvaardbaar is.

Van de 17 onderzoeken die door de aanvrager zijn ingediend, vormden de volgende 6 onderzoeken de basis voor het verzoek van de aanvrager om gegevens exclusiviteit:

Onderzoeksnr. (CSR-nr.)	Primaire doelstelling	Secundaire doelstelling	Behandeling	Duur	N (ITT)	Resultaten	Opmerkingen
BY1023/BG1022 (257/2004)	Verlichting van brandend maagzuur bij GORZ Stadium 0/I op dag 14	Verlichting van brandend maagzuur bij GORZ Stadium 0/I op dag 28	Pan 20, Ran 150 bid	4 weken	344	Pantoprazol was superieur aan ranitidine wat betreft de verlichting van GORZ-symptomen	De resultaten komen overeen met die in gepubliceerde onderzoeken (FK3059, VMG306, FK3034 en BGSA006)
BY1023/BF010 (298E/99)	Verlichting van brandend maagzuur bij GORZ Stadium 0	Kwaliteit van leven, tijd tot verlichting van brandend maagzuur	Pan 20, Ome 10	4/8 weken	331	Beide geneesmiddelen waren even effectief	Gepubliceerde onderzoeken toonden non-inferioriteit aan van pantoprazol ten opzichte van andere protonpomprem-mers (onderzoek VMG305 en M3-320)
BY1023/VMG309 (323/2004)	Verlichting van brandend maagzuur bij GORZ Stadium I na 1 en 2 weken behandeling	Verlichting van GORZ-symptomen, tijd tot verlichting van brandend maagzuur	Pan 20, Ome 10	2 weken	521	Beide protonpomprem-mers waren even effectief; pantoprazol was non-inferieur aan omeprazol, niet-significant primair eindpunt	Gepubliceerde onderzoeken duiden op non-inferioriteit van pantoprazol in ten opzichte van andere protonpomprem-mers (onderzoek VMG305 en M3-320)

BY1023/ESP009 (396/2004)	Endoscopisch bevestigde genezing van GORZ Stadium I na 8 weken behandeling	Endoscopisch bevestigde genezing van GORZ Stadium I na 4 weken behandeling	Pan 20, Ran 150 bid	4/8 weken	270	Pantoprazol was superieur aan ranitidine	De resultaten komen overeen met die in gepubliceerde onderzoeken (FK3059, VMG306, FK3034 en BGSA006)
BY1023/MEX020 (200/2004)	Endoscopisch bevestigde genezing van GORZ Stadium I	Verlichting van GORZ-symptomen na 7 en 28 dagen behandeling	Pan 20, Ome 10	4/8 weken	346	Pantoprazol en omeprazol waren even effectief	Gepubliceerde onderzoeken toonden non-inferioriteit aan van pantoprazol ten opzichte van andere protonpompremmers (onderzoek VMG305 en M3-320)
BY1023/FK3037 (105/96)	Endoscopisch bevestigde genezing van GORZ Stadium II/III na 4 en 8 weken behandeling	Symptoomverlichting bij 2 en 4 weken behandeling	Pan 20, 40, 80	4/8 weken	322	Tussen beide behandelgroepen werd geen statistisch significant verschil gevonden	In het gepubliceerde onderzoek M3-316 werden vergelijkbare resultaten aangetoond

CSR = Klinisch onderzoeksrapport (clinical study report), N = aantal patiënten, Eso = esomeprazol, Lan = lansoprazol, Niz = nizatidine, Ome = omeprazol, Pan = pantoprazol, Pla = placebo, Ran = ranitidine, bid = tweemaal daags

Met betrekking tot de voornoemde 6 onderzoeken plaatste het CHMP de volgende kanttekeningen (zie ook de in bovenstaande tabel vermelde opmerkingen):

- BGI022 (CSR 257/2004)

In dit hoofdonderzoek waren de verschillen tussen pantoprazol 20 mg en ranitidine 150 mg significant; de niet-gepubliceerde onderzoeksconclusies voor BGI022 kwamen echter sterk overeen met die van het gepubliceerde vergelijkende onderzoek VMG306 naar ranitidine 150 mg en voegen in het algemeen geen significante waarde toe aan de aanvraag.

- BF010 (CSR 298E/99)

In dit onderzoek werd de werkzaamheid van omeprazol 10 mg vergeleken met die van pantoprazol 20 mg op dag 28 bij patiënten zonder oesofagitis, vastgesteld met behulp van endoscopie. In het onderzoeksrapport waren geen gegevens van dag 14 beschikbaar. In de niet-receptsetting zou de patiënt zelf naar zijn/haar arts gaan als op dag 14 geen verlichting van de symptomen was verkregen, waardoor dit onderzoek in de niet-receptcontext van beperkte waarde is. Bovendien is de gebruikelijke startdosis voor omeprazol bij refluxziekte 20 mg; 10 mg omeprazol is niet therapeutisch gelijkwaardig aan 20 mg pantoprazol. Het onderzoek had een behandelfase C, dag 29-56, maar ook dit is niet relevant voor een niet-receptindicatie van ten hoogste 28 dagen. Over het geheel genomen levert dit onderzoek geen relevante gegevens op die overeenkomen met de eerste niet-receptperiode van maximaal 14 dagen. Bovendien is in ander onderzoek de werkzaamheid van pantoprazol vergeleken met die van andere protonpompremmers (lansoprazol, esomeprazol) en daaruit is gebleken dat pantoprazol wat betreft verlichting van symptomen van brandend maagzuur en regurgitatie van zure maaginhoud non-inferieur is aan deze protonpompremmers (onderzoek VMG305 en M3-320).

- VMG309 (CSR 323/2004)

In dit onderzoek werd de werkzaamheid van omeprazol 10 mg vergeleken met die van pantoprazol 20 mg na één en twee weken behandeling. De verlichting van de symptomen was bij beide middelen vergelijkbaar, hoewel er aan het eind van week 1 geen statistisch significante verschillen tussen de groepen konden worden aangetoond. Er werd geen bij week 2 uitgevoerde analyse naar de mate van verlichting overgelegd. De bevindingen van dit onderzoek komen dus overeen met andere gepubliceerde onderzoeken (onderzoek VMG305 en M3-320), waaruit bleek dat de werkzaamheid van pantoprazol non-inferieur was aan andere protonpompremmers (als lansoprazol en esomeprazol).

- ESP009 (CSR 396/2004)
In dit onderzoek werd de werkzaamheid van 20 mg pantoprazol eenmaal daags vergeleken met die van 150 mg ranitidine tweemaal daags voor de genezing van oesofagitis en afwezigheid van GORZ-symptomen na de behandeling. Pantoprazol was superieur aan ranitidine wat betreft de behandeling van belangrijke GORZ-symptomen. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in onderzoek FK3059, VMG306, FK3034 en BGSA006, die eveneens superioriteit van 20 mg pantoprazol in vergelijking met 300 mg ranitidine bij de behandeling van refluxsymptomen aantoonde.
- MEX020 (CSR 200/2004)
In dit onderzoek werd op dag 28 bij patiënten met refluxoesofagitis de werkzaamheid van 20 mg pantoprazol vergeleken met die van 10 mg omeprazol. In het onderzoek werd geconcludeerd dat er sprake was van een tendens dat met pantoprazol 20 mg in de eerste 7 behandelingsdagen een snellere symptoomverlichting werd bereikt dan met omeprazol 10 mg; na behandeling gedurende 7 dagen, 4 weken of 8 weken werden er echter tussen de groepen geen statistisch significante verschillen gevonden. Dit onderzoek verschaftte geen gegevens over dag 14. De tekortkomingen van dit onderzoek zijn dezelfde als hierboven beschreven voor onderzoek BF010: door het ontbreken van dag 14 is dit onderzoek van beperkte waarde voor de niet-receptcontext waarin de patiënt zelf naar zijn/haar arts zou gaan als op dag 14 geen verlichting van de symptomen zou zijn bereikt. De gebruikelijke startdosis voor omeprazol bij refluxziekte is 20 mg; 10 mg omeprazol is niet therapeutisch gelijkwaardig aan 20 mg pantoprazol. Bovendien is in andere onderzoeken de werkzaamheid van pantoprazol vergeleken met die van andere protonpompremmers (lansoprazol, esomeprazol) en daaruit is gebleken dat pantoprazol wat betreft verlichting van de symptomen van brandend maagzuur en regurgitatie van zure maaginhoud non-inferieur is aan deze protonpompremmers (onderzoek VMG305 en M3-320).
- FK3037 (CSR 105/96)
In dit onderzoek werden de werkzaamheid en verdraagbaarheid van pantoprazol 20 mg, 40 mg of 80 mg vergeleken voor de genezing van oesofagitis en afwezigheid van GORZ-symptomen. Uit de resultaten bleek dat alle genoemde doses effectief en vergelijkbaar zijn bij de behandeling van GORZ. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in het gepubliceerde onderzoek M3-316, waarin de werkzaamheid van 20 en 40 mg pantoprazol bij de behandeling van GORZ-symptomen werd vergeleken.

Overwegende dat:

- ter ondersteuning van de klinische werkzaamheid en veiligheid de aanvraag is gebaseerd op de resultaten van 17 klinische onderzoeken. Geen van de 6 voornoemde onderzoeken verschaft gegevens ter ondersteuning van de voorgestelde indicatie en behandelduur die niet konden worden afgeleid uit de overige 11 in de aanvraag genoemde onderzoeken. De 6 voornoemde onderzoeken verschaften derhalve geen klinische gegevens met een echte impact op de beoordeling van de aanvraag,

heeft het CHMP geconcludeerd dat de onderzoeken BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 en BY1023/VMG309 die de aanvrager heeft ingediend en waarvoor aanspraak wordt gemaakt op één jaar gegevens exclusiviteit, niet relevant en noodzakelijk waren voor de indeling van CONTROLOC Control 20 mg maagsapresistente tabletten als ‘niet aan medisch recept onderworpen geneesmiddel’.